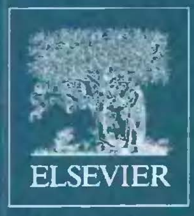


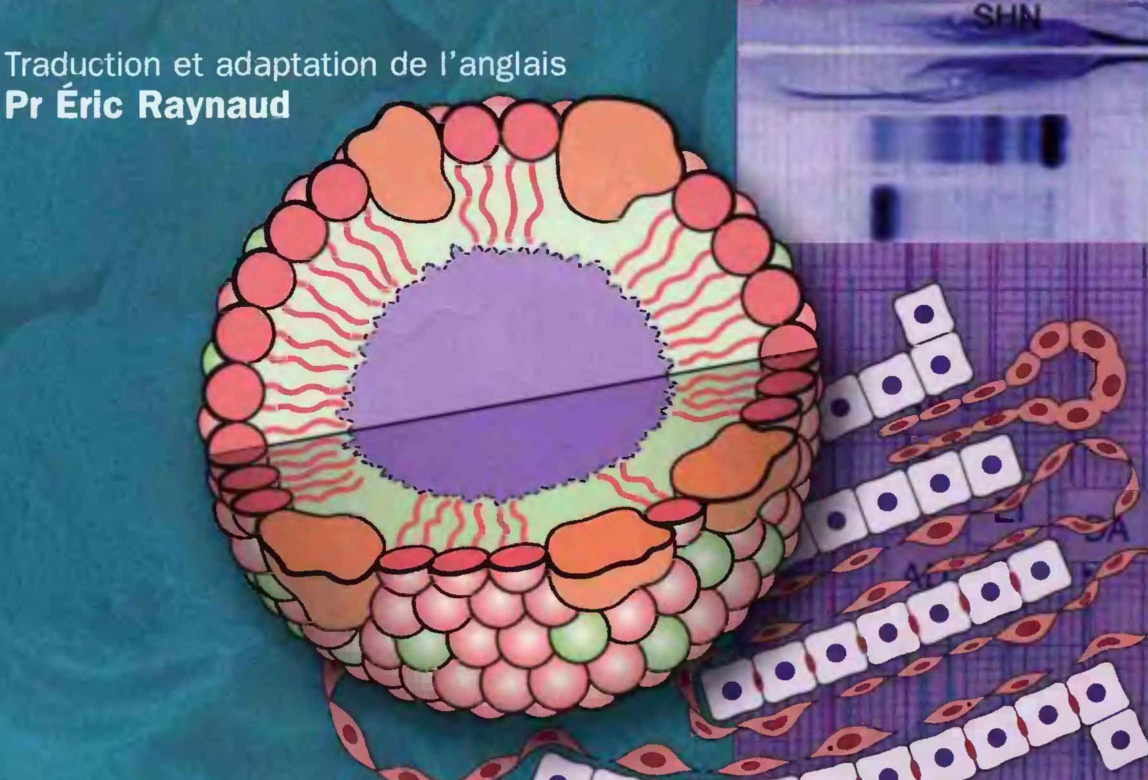
Campus référence

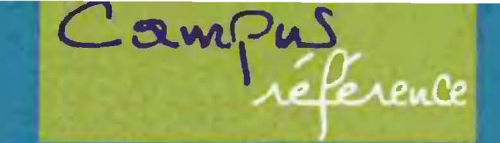
Biochimie médicale

Physiopathologie et diagnostic

William J. Marshall
Stephen K. Bangert

Traduction et adaptation de l'anglais
Pr Éric Raynaud





Biochimie médicale

Physiopathologie et diagnostic

William J. Marshall, Stephen K. Bangert

Conçu pour les étudiants en médecine et en pharmacie, *Biochimie médicale* expose les bases de biochimie métabolique nécessaires à la compréhension de la physiopathologie, puis détaille l'ensemble des explorations biochimiques. Combinant les sciences fondamentales et la clinique, l'ouvrage présente l'utilisation des examens biochimiques dans l'exploration et la prise en charge des pathologies et analyse les nombreuses situations ayant une étiologie métabolique.

Une place très importante est accordée aux cas cliniques et aux démarches diagnostiques. En fin d'ouvrage, une section d'auto-évaluation permet de tester ses connaissances à travers des QCM dont les réponses, argumentées avec précision, privilégient le raisonnement physiopathologique. Au-delà de l'exposé exhaustif, ce livre donne une idée précise du rôle du biochimiste au sein de l'équipe médicale : celui d'un conseiller en matière de prescription et d'interprétation des examens.

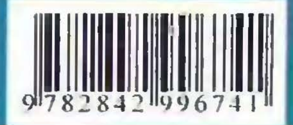
Cette version française de *Biochimie médicale* (5e édition anglaise) vient combler un réel manque dans ce domaine, notamment pour les étudiants en 1er et 2e cycles de médecine et pharmacie. Elle sera également profitable aux internes et aux scientifiques qui souhaitent se référer à un ouvrage de synthèse en biochimie médicale.

Un ouvrage de biochimie médicale, qui dépasserait l'interprétation sémiologique classique et la simple énumération de principes analytiques, devrait donc être à la fois traité de physiologie, de métabolisme, de pathologie et de thérapeutique... synthèse impossible ? Synthèse réussie par William J. Marshall et son collègue Stephen K. Bangert !

Extrait de la préface du Pr Éric Raynaud

Traduction et adaptation de l'anglais
Pr Éric Raynaud

http://france.elsevier.com



Publié dans sa version originale sous le titre Clinical Chemistry



ISBN 2 84299 6747

€ 37,00

ISBN 2-84299-674-7
ISSN 1768-2304
BMC

Biochimie médicale

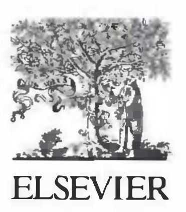
Physiopathologie et diagnostic

William J. Marshall, MA PhD MSc MB BS FRCP FRCPath FRCPEdin FIBiol

Stephen K. Bangert, MA MB BChir MSc MBA FRCPath

Traduction et adaptation de l'anglais

Pr Éric Raynaud



PRÉFACE À L'ÉDITION FRANÇAISE

Biochimie médicale, clinique, pathologique... autant de synonymes pour une même finalité : appréhender la place, c'est-à-dire la valeur informative, des examens biochimiques dans la démarche diagnostique, le suivi d'une pathologie donnée ou d'un traitement médicamenteux. Pendant longtemps, la biochimie médicale fut essentiellement analytique et descriptive, et il s'agissait sans aucun doute d'un préalable indispensable. Toutefois, l'évolution considérable des méthodes d'analyse, qui permet une prise en charge automatisée des bilans de routine et, au-delà, d'examens beaucoup plus spécialisés, de même que l'explosion des techniques de biologie moléculaire, ne lui permettait plus de rester confinée à ce niveau. Le biochimiste clinicien du troisième millénaire se doit d'être avant tout physiopathologiste et métabolicien, ce qui suppose une connaissance approfondie des mécanismes sous-tendant les principaux processus pathologiques.

Un ouvrage de biochimie médicale, qui dépasserait l'interprétation sémiologique classique et la simple énumération de principes analytiques, devrait donc être à la fois traité de physiologie, de métabolisme, de pathologie et de thérapeutique. Synthèse impossible ? Synthèse réussie par William J. Marshall et son collègue Stephen K. Bangert ! Bien sûr, comme nos auteurs le signalent avec modestie dans la préface anglaise, le volume de leur ouvrage ne leur permet pas d'aborder en détail tous ces éléments, mais l'essentiel est bien là, et la somme de connaissances rassemblées donne une idée tout à fait claire du rôle du biochimiste au sein de l'équipe médicale : non pas un prestataire de services, mais un conseiller en matière de prescription et d'interprétation des examens.

Traduire l'ouvrage de William J. Marshall et Stephen K. Bangert a été pour moi un réel plaisir ; j'espère avoir respecté fidèlement la pensée des auteurs en évitant, autant que faire se peut, une certaine lourdeur inhérente à ce genre d'exercice. La traduction française de cette 5ᵉ édition, actuelle et bien illustrée, me paraît combler un vide sur le marché du livre médical et sera sans nul doute profitable aux étudiants et internes en médecine ou en pharmacie, ainsi qu'aux scientifiques et aux élèves des écoles paramédicales qui souhaiteraient se référer à un ouvrage de synthèse en biochimie médicale. La place importante accordée aux cas cliniques et aux questions d'autoévaluation, accompagnés de réponses précisément argumenrées, privilégiant le raisonnement physiopathologique, ne fait que renforcer cette conviction.

Je tiens particulièrement à remercier Dragos Bobu, Muriel Chabert et l'ensemble de leurs collaborateurs d'Elsevier France pour notre interaction cordiale et constructive tout au long de l'élaboration de cette édition française.

En concluant, je souhaiterais dédier ce travail à ma mère et à la mémoire de mon père, pour l'amour reçu, pour tout ce qu'ils ont rendu vrai et possible dans ma vie, ainsi qu'à Mademoiselle Maryse Solère, professeur honoraire à l'université Montpellier 1, à qui j'ai eu l'honneur de succéder et qui m'a transmis sa passion de l'enseignement.

Éric Raynaud
Professeur de biochimie métabolique et clinique
à l'université Montpellier-1
Biologiste au centre hospitalier universitaire
de Montpellier
Février 2005

PRÉFACE À LA 5E ÉDITION ORIGINALE

Depuis la 1re édition de cet ouvrage, parue en 1988, les ventes cumulées en langue anglaise ont dépassé les 50 000 exemplaires, et la publication de la 5e édition, quatre ans seulement après la 4e, confirme l'intérêt constant des lecteurs. En plus d'une révision complète, cette édition est marquée par deux grandes nouveautés : d'abord, l'introduction de la polychromie et ensuite, l'arrivée d'un deuxième auteur. Alors que l'élaboration d'une 6e édition est déjà en vue, William J. Marshall s'approche de la retraite ; pour que l'ouvrage reste dans la même dynamique et garde tout son attrait, il a demandé à son collègue et ami Stephen K. Bangert de le rejoindre dans la préparation de cette édition, avec le désir qu'il reprenne plus tard le flambeau.

Comme précédemment, cette collaboration a été stimulante pour nous deux, et nous croyons que cette édition a beaucoup profité de nos critiques constructives et des discussions issues de ce partenariat.

Les objectifs principaux demeurent les mêmes et sont essentiellement de deux ordres : discuter l'utilisation des examens biochimiques dans l'exploration et la prise en charge des pathologies, et aborder les nombreuses situations qui ont une étiologie métabolique. Il ne s'agit pas de proposer un ouvrage de référence sur les maladies métaboliques, bien que nous ayons inclus beaucoup plus de cas cliniques et de démarches diagnostiques qu'il ne s'en trouve habituellement dans les manuels de biochimie clinique, cela pour bien placer notre sujet dans le contexte de la pratique clinique. Dans ce but, nous avons ouvert nos colonnes à d'autres techniques d'exploration lorsque cela nous paraissait nécessaire, puisqu'il faut reconnaître que, ces dernières années, le développement des méthodes d'imagerie, par exemple, a considérablement modifié les schémas classiques d'exploration ainsi que la contribution des analyses biochimiques au diagnostic. Si nous n'avons pas cherché à écrire un ouvrage de physiologie ou de biochimie générale, nous avons continué à donner les bases physiopathologiques qui sous-tendent l'utilisation des tests biochimiques en pratique clinique.

Nous croyons que cet ouvrage, qui combine les domaines des sciences fondamentales et de la clinique, trouvera ses lecteurs essentiellement parmi les étudiants des premier et deuxième cycles des facultés de médecine. Il apparaît évidemment très intéressant pour deux autres catégories d'étudiants : les pharmaciens et les scientifiques, qui abordent eux aussi la biochimie clinique, sans oublier les internes en médecine et en pharmacie.

En vue de la préparation aux examens, nous avons augmenté la partie concernant l'autoévaluation, avec des questions à choix simple, à choix multiple et de nombreux commentaires.

Le texte a été entièrement révisé : les données obsolètes ont été supprimées et de nouveaux éléments ont été introduits, en relation avec l'évolution de la démarche clinique et des connaissances. Plusieurs collègues ont effectué une relecture des chapitres correspondant à leur spécialité : par ordre alphabétique, Ruth Ayling, Susan Chambers et Beverley Harris. Nous les remercions chaleureusement pour leur aide, ainsi que nos étudiants et nos correspondants dans le monde qui nous ont fait part de leurs critiques constructives. Nous assumons bien sûr totalement la responsabilité de ce texte.

C'est un plaisir de remercier Timothy Horne et Siân Jarman, ainsi que leurs collaborateurs des Éditions Elsevier pour l'édition de notre ouvrage.

Dans la vie, nous sommes accompagnés par nos épouses bien-aimées, Lorraine (Bangert) et Wendy (Marshall), qui, malgré leurs nombreux engagements auprès de leurs étudiants, nous ont apporté un soutien inconditionnel. Nous leur dédions cet ouvrage.

2004
W.J.M.
S.K.B.

POUR EN SAVOIR PLUS

Les références bibliographiques deviennent rapidement obsolètes. Les lecteurs qui souhaiteraient plus d'information sur un sujet particulier peuvent utiliser les bases de données spécialisées dans les périodiques médicaux et scientifiques, par exemple Medline (base de données de la National Library of Medicine aux États-Unis, qui répertorie plus de 9 millions de revues générales et d'articles originaux, publiés dans presque 4 000 périodiques).

Les périodiques qui publient des articles ou des revues de biochimie clinique sont par exemple les *Annals of Clinical Biochemistry* et *Clinical Chemistry*. Chaque numéro d'*Endocrine and Metabolism Clinics of North America* comporte un ensemble d'articles dont beaucoup sont en relation directe avec la biochimie clinique. Les journaux médicaux généralistes comme le *British Medical Journal*, le *Lancet* et le *New England Journal of Medicine* proposent également de temps en temps des éditoriaux et des revues dans ce domaine. Les numéros mensuels de *Medicine* comportent des cahiers de références qui sont actualisés tous les trois ans et dont la lecture est vivement recommandée.

ABRÉVIATIONS

ACAT Acyl CoA : cholestérol acyl transférase
ACE Antigène carcino-embryonnaire
ACTH Hormone adrénocorticotrope ou corticotrophine
AD Autosomique dominant
ADH Hormone antidiurétique ou vasopressine
ADN Acide désoxyribonucléique
AFP α-fœtoprotéine
AGNE Acides gras non estérifiés
ALA Acide δ-aminolévulinique
ALAT Alanine aminotransférase
AMP Adénosine monophosphate
ANP Peptide atrial natriurétique
APRT Adénine phosphoribosyl transférase
APUD *Amine precursor uptake and decarboxylation*
AR Autosomique récessif
ARN Acide ribonucléique
ASAT Aspartate aminotransférase
ASI Activité sympathomimétique intrinsèque
ATP Adénosine triphosphate
ATR Acidose tubulaire rénale
AVC Accident vasculaire cérébral
2,3-BPG 2,3-bisphosphoglycérate
CA Antigène carbohydrate
CCK Cholécystokinine
CETP *Cholesterol ester transfer protein*
CHC Carcinome hépatocellulaire
CIVD Coagulation intravasculaire disséminée
CK Créatine-kinase
CM Chylomicrons
COMT Catéchol-O-méthyltransférase
CPER Cholangiopancréatographie endoscopique rétrograde
CRH Hormone hypothalamique de libération de l'hormone adrénocorticotrope, ou corticolibérine
CRP Protéine C-réactive
CT-scan Scanner, tomodensitométrie
CV Coefficient de variation
DEXA *Dual-energy X-ray absorptiometry* (absorptiométrie biphotonique à rayons X)
DFG Débit de filtration glomérulaire
DHEA Déhydroépiandrostérone
DHT Dihydrotestostérone
DIC Diabète insipide central
DIN Diabète insipide néphrogénique
DIT Diiodotyrosine
DPCA Dialyse péritonéale continue ambulatoire
ECG Électrocardiogramme
EDTA Acide éthylène-diamine-tétra-acétique
EGF *Epidermal growth factor* (facteur de croissance épidermique)
ET Écart type
FD Fonctions discriminantes
FN Faux négatif
FP Faux positif
FSH Hormone folliculo-stimulante
GAD Glutamate décarboxylase
GF *Growth factors* (facteurs de croissance)
γ-GT γ-glutamyl-transférase
GH *Growth hormone* (hormone de croissance)
GHRH *Growth hormone-releasing hormone* (hormone de libération de l'hormone de croissance)
GIP Polypeptide inhibiteur gastrique
GMP Guanosine monophosphate
GMSI Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
GnRH *Gonadotrophin-releasing hormone* (hormone de libération des gonadotrophines)
Hb Hémoglobine
HbCO Carboxyhémoglobine
HBDH Hydroxybutyrate déshydrogénase
HbS Hémoglobine S
hCG Hormone chorionique gonadotrope humaine
HCS Hyperplasie congénitale des surrénales
HDL *High density lipoproteins* (lipoprotéines de haute densité)

HF	Hypercholestérolémie familiale
HGPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase
HMG-coA	Hydroxyméthylglutaryl coenzyme A
HMMA	Acide 4-hydroxy-3-méthoxy-mandélique
IDL	*Intermediate density lipoproteins* (lipoprotéines de densité intermédiaire)
IGF	*Insulin-like growth factors* (facteurs de croissance analogues de l'insuline)
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IMP	Inosine monophosphate
IR	Intervalle de référence
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LADA	*Latent autoimmune diabetes of adulthood* (diabète auto-immun latent de l'adulte)
LCAT	Lécithine-cholestérol acyltransférase
LCR	Liquide céphalorachidien
LDH	Lactate déshydrogénase
LDL	*Low density lipoproteins* (lipoprotéines de basse densité)
LEC	Liquide extracellulaire
LED	Lupus érythémateux disséminé
LH	Hormone lutéinisante
LH	Lipase hépatique
LIC	Liquide extracellulaire
LP(a)	Lipoprotéine (a)
LPL	Lipoprotéine lipase
LR	*Likelihood ratio* (rapport de vraisemblance)
LRP	*LDL-related receptor protein*
LSN	Limite supérieure de la normale
MIT	Monoiodotyrosine
MODY	*Maturity-onset diabetes of the young* (diabète de la maturité survenant chez le jeune)
MSH	Hormone mélano-stimulante
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide
NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NAPQI	N-acétyl p-benzoquinone-imine
NEM	Néoplasies endocriniennes multiples
NPT	Nutrition parentérale totale
NSE	Énolase neurone spécifique
17α-OHP	17α-hydroxyprogestérone
OPK	Ovaires polykystiques (syndrome)
OTC	Ornithine transcarbamylase
PABA	Acide p-aminobenzoïque
PAI	Porphyrie aiguë intermittente
PAL	Phosphatase alcaline
PBG	Porphobilinogène
PCR	*Polymerase chain reaction* (réaction d'amplification en chaîne par polymérisation)
PCU	Phénylcétonurie
POMC	Pro-opiomélanocortine
PP	Polypeptide pancréatique
PSA	*Prostate specific agent* (antigène spécifique de la prostate)
PTH	Parathormone ou hormone parathyroïdienne
PTHrP	Peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne
PIIINP	Propeptide aminoterminal du procollagène de type III
QI	Quotient intellectuel
RFLP	*Restriction fragment length polymorphisms* (détection des polymorphismes de longueur de fragments de restriction)
ROC	*Receiver operating characteristic curves*
rT3	Triiodothyronine reverse
SHBG	*Sex hormone-binding globulin*
SIADH	Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
SNC	Système nerveux central
STM	Suivi des traitements médicamenteux
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TBG	*Thyroxine-binding globulin*
TGF	*Transforming growth factor* (facteur de croissance transformant)
THI	Test d'hypoglycémie insulinique
THS	Traitement hormonal substitutif
TRH	Thyrolibérine
TSH	Thyrotropine, hormone thyréostimulante
VGM	Volume globulaire moyen
VIP	Polypeptide vasoactif intestinal
VLDL	*Very low density lipoproteins* (lipoprotéines de très basse densité)
VMA	Acide vanilmandélique
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
VS	Vitesse de sédimentation

SOMMAIRE

Chapitre 1

PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES EN MÉDECINE CLINIQUE

INTRODUCTION

La fonction principale d'un laboratoire de biochimie clinique, ou bien de biochimie pathologique, est de fournir les données biochimiques nécessaires à la prise en charge des patients. Pour être utiles au praticien, ces informations devront être précises, pertinentes et intégrées de façon appropriée à la décision clinique. Ce chapitre envisage l'obtention de ces paramètres et la façon dont ils devraient être utilisés.

UTILISATION DES PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES

Les paramètres biochimiques sont largement utilisés en médecine, à la fois dans les pathologies qui ont une base métabolique évidente (par exemple le diabète sucré, l'hypothyroïdie) et celles pour lesquelles les perturbations biochimiques sont une conséquence de l'état pathologique lui-même (par exemple l'insuffisance rénale ou les malabsorptions). Les paramètres biochimiques sont

appliqués au diagnostic, au pronostic, au suivi et au dépistage (figure 1.1).

Diagnostic

Le diagnostic médical repose sur l'histoire du patient, lorsqu'elle est disponible, sur les signes cliniques trouvés lors de l'examen, sur les résultats des explorations et, parfois, rétrospectivement, sur la réponse au traitement. Souvent, un diagnostic sûr est posé sur la base de l'interrogatoire et des données de l'examen clinique. En dehors de cette situation, diverses hypothèses sont formulées à partir desquelles il est classiquement possible de réaliser un diagnostic différentiel. La biochimie et les autres explorations sont alors utiles pour faire la part des choses.

Les explorations sont choisies pour confirmer ou infirmer un diagnostic, et il est important pour le clinicien de pouvoir juger de l'utilité des explorations retenues dans ces différentes indications. Faire un diagnostic, même incomplet, par exemple un diagnostic d'hypoglycémie sans en identifier dans un premier temps l'origine, peut permettre la mise en place d'un traitement.

Pronostic

Les paramètres utilisés en première intention dans un but diagnostique peuvent aussi fournir des éléments de pronostic, et certains sont prescrits spécifiquement dans ce but ; par exemple, les mesures répétées de créatinine plasmatique au cours de l'insuffisance rénale chronique permettent de définir le moment où la dialyse devient nécessaire. Certains paramètres indiquent également des facteurs de risque d'une pathologie donnée ; par exemple, le risque coronarien augmente avec la concentration plasmatique du cholestérol. Toutefois, ces notions de risque sont calculées à partir de données épidémiologiques générales et ne constituent pas une prédiction précise au niveau individuel.

Dépistage	Diagnostic
⇩ Détection des situations infracliniques	⇩ Confirmation ou infirmation du diagnostic clinique
Suivi des patients	**Pronostic**
⇩ Suivi de l'évolution du patient ou de la réponse au traitement	⇩ Informations sur l'évolution d'une pathologie

Figure 1.1 Domaines d'utilisation des paramètres biochimiques.

Suivi des patients

Une indication importante des paramètres biochimiques est le suivi des pathologies et de l'effet des traitements. Dans ce but, on doit disposer de marqueurs appropriés, par exemple l'hémoglobine glyquée pour le suivi des patients diabétiques. Le suivi biochimique permet aussi de dépister les complications d'un traitement, comme l'hypokaliémie avec certains médicaments diurétiques ; il est ainsi largement utilisé pour la surveillance de la toxicité iatrogène, en particulier au cours des essais cliniques mais aussi parfois dans des schémas thérapeutiques bien établis.

Dépistage

Les paramètres biochimiques sont largement utilisés pour rechercher la présence d'un état infraclinique. Le meilleur exemple est le dépistage néonatal de la phénylcétonurie, pratiqué dans de nombreux pays, comme la France, les États-Unis ou le Royaume-Uni. L'utilisation de « profils biochimiques », correspondant à un ensemble de paramètres réalisés en série sur des automates, est discutée un peu plus loin dans ce chapitre.

PRÉLÈVEMENT

Demande d'examen

Le prélèvement destiné à l'analyse doit être obtenu et transporté au laboratoire selon une procédure bien définie, si l'on veut que les résultats contribuent significativement au diagnostic. Cette procédure commence avec le formulaire de demande d'examen, qui doit comporter les éléments suivants :

- nom du patient, sexe et date de naissance ;
- numéro d'identification propre à l'établissement hospitalier, le cas échéant ;
- service/clinique/adresse ;
- nom du médecin demandeur (numéro de téléphone pour les demandes urgentes) ;
- diagnostic ou contexte clinique ;
- examen(s) demandé(s) ;
- nature du prélèvement ;
- jour et heure du prélèvement ;
- traitements médicamenteux en cours.

Il est fondamental de fournir suffisamment d'information pour l'identification du patient. En pratique, des éléments essentiels sont souvent oubliés, ce qui entraîne un retard dans la réalisation de l'analyse et rend parfois impossible l'interprétation des résultats.

Des données cliniques précises et la nature des traitements suivis, notamment médicamenteux, sont nécessaires pour permettre aux biologistes d'apprécier les résultats dans le contexte clinique. Les médicaments sont susceptibles d'interférer in vitro avec les méthodes analy-

tiques, ou de provoquer des modifications in vivo, simulant un processus pathologique ; par exemple, les estrogènes augmentent la *thyroxine binding globulin* (TBG) et, de ce fait, la concentration totale en thyroxine.

Patient

Certains paramètres sont modifiés par des facteurs comme la posture, la variabilité nycthémérale, etc. (figure 1.2), et il peut être nécessaire de standardiser les conditions de prélèvement. Des facteurs à prendre prioritairement en considération sont résumés à la figure 1.2 et sont discutés plus loin dans les chapitres correspondants.

Même lorsque l'on applique des conditions de prélèvement standardisées, les résultats de mesures itératives (par exemple les déterminations quotidiennes de la glycémie à jeun) présentent une répartition de nature gaussienne, se distribuant autour de la valeur « usuelle » de l'individu. De façon caractéristique, la dispersion des valeurs, qui peut être estimée par la détermination de l'écart type (ET), est moins marquée pour les paramètres soumis à une régulation stricte (par exemple la glycémie à jeun et la calcémie) que pour les autres (par exemple les activités enzymatiques plasmatiques). La variation biologique peut s'exprimer par le coefficient de variation (CV) pour mesures répétées, où CV = ET × 100/moyenne des valeurs.

Prélèvement

Le prélèvement fourni doit être adapté à l'examen demandé. La plupart des analyses biochimiques sont réalisées sur sérum ou plasma, parfois aussi sur sang total (par exemple pour les « gaz du sang »), et des analyses d'urine, de liquide céphalorachidien, de liquide pleural, etc. peuvent aussi être effectuées. La plupart des analyses peuvent être réalisées indifféremment sur sérum ou plasma mais, dans certains cas, il est très important de prendre en considération la nature du milieu ; par exemple, le sérum est nécessaire pour l'électrophorèse des protéines et le plasma pour la détermination de l'activité rénine. Lors du prélèvement, on doit éviter l'hémolyse et, si le patient reçoit un traitement par voie intraveineuse, le sang doit être recueilli au niveau d'un site situé à distance (par exemple le bras opposé) pour éviter toute interférence. L'hémolyse entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques en potassium et en phosphate ainsi que de l'activité aspartate aminotransférase, libérés des globules rouges. Lorsque l'hémolyse est une conséquence d'un retard dans la centrifugation de l'échantillon (la centrifugation permet de séparer les cellules sanguines du plasma), la concentration en glucose peut diminuer. D'autres paramètres sont aussi affectés par le facteur hémolyse, selon la méthode analytique appliquée. Le laboratoire doit toujours veiller à ne pas rendre de résultats erronés. Il faut noter que des fuites cellulaires in vitro peuvent entraîner des augmentations de la concentration plasmatique en potassium et en phosphate, particulièrement chez les patients présentant des valeurs élevées de leucocytes ou de plaquettes.

Recueillir un échantillon sanguin dans un conditionnement inapproprié conduit (presque toujours) à des résultats faux (voir à ce sujet le cas clinique 1.1) : l'oxalate et l'EDTA, qui sont utilisés comme anticoagulants dans des tubes de prélèvement destinés aux analyses hématologiques, se complexent avec le calcium et déterminent ainsi un dosage plasmatique faussement abaissé ; il en est de même avec le citrate (l'anticoagulant utilisé pour les mesures de la glycémie, qui contient aussi du fluorure pour inhiber la glycolyse), et il est bien sûr tout à fait inapproprié de réaliser un prélèvement sanguin destiné à un dosage de lithium dans un tube de prélèvement contenant de l'héparinate de lithium comme anticoagulant. Les manuels de laboratoire doivent comporter un guide clair des différents types de prélèvements, et quand cela est nécessaire, les conditions de prélèvement pour tous les examens pratiqués.

Tous les prélèvements doivent être correctement identifiés et transportés au laboratoire sans délai. Le sérum ou le plasma est alors séparé des cellules sanguines et analysé. Quand l'analyse est différée ou quand les prélèvements sont adressés à des laboratoires extérieurs, il faut prévenir la dégradation des paramètres fragiles par réfrigération ou congélation du sérum ou du plasma.

Un soin identique doit être apporté au recueil et au transport des autres types de prélèvements, comme l'urine ou le liquide céphalorachidien. Tous les prélèvements doivent être considérés comme potentiellement contaminants ; il faut particulièrement faire attention aux échantillons « à haut risque », par exemple avec les patients infectés par les virus des hépatites B ou C, ou par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Facteurs	Exemples d'examens affectés
Âge	Phosphatase alcaline
Sexe	Stéroïdes sexuels
Grossesse	Thyroxine (totale)
Position	Protéines
Exercice	Créatine kinase
Stress	Prolactine
Statut nutritionnel	Glucose
Heure de prélèvement	Cortisol

Figure 1.2 Quelques facteurs importants influençant les examens biochimiques.

Cas clinique 1.1

L'équipe du laboratoire s'étonne des résultats obtenus sur un échantillon de sérum d'un patient externe, suivi par le service de diabétologie, où le bilan suivant doit être adressé.

Bilan

Sérum :	Potassium	12,2 mmol/l
	Sodium	140 mmol/l
	Créatinine	84 µmol/l
	Calcium	0,34 mmol/l
	Phosphates	1,22 mmol/l

Commentaires

Les résultats du potassium et du calcium sont incompatibles avec la vie. Les renseignements pris ont révélé que l'infirmier remplaçant, qui a réalisé le prélèvement, a utilisé dans un premier temps un tube contenant du fluorure de potassium et du citrate, ce qui convient parfaitement pour un dosage de glycémie, puis a tenté de rattraper son erreur en versant le tout dans un tube sec. Le citrate est un anticoagulant qui complexe les ions calcium pour former du citrate de calcium, insoluble.

ANALYSE DES PRÉLÈVEMENTS ET RENDU DES RÉSULTATS

Analyse

La méthode analytique idéale est exacte, précise, sensible et spécifique. Elle donne un résultat juste (exactitude : figure 1.3) qui est le même lorsqu'il est répété (précision : figure 1.3). Elle peut mesurer les concentrations faibles du paramètre (sensibilité) et n'est pas sensible aux interférences avec d'autres substances (spécificité). De plus, elle doit être, si possible, peu coûteuse, simple et rapide à mettre en œuvre. En pratique, aucune méthode n'est parfaite, mais le clinicien doit être certain que les résultats rendus sont fiables et utiles au diagnostic. Les biologistes doivent mettre tout en œuvre pour aboutir à ce niveau d'exigence, et les méthodes analytiques sont soumises à un contrôle de qualité ainsi qu'à des procédures d'assurance de qualité très strictes.

Toutefois, il y a toujours potentiellement un certain degré d'imprécision ou de variabilité analytique dans un résultat. Cela peut être évalué en réalisant des mesures répétées (avec exactement la même méthode) sur le même échantillon (voir la variation biologique, plus loin). Les résultats se distribueront autour d'une valeur

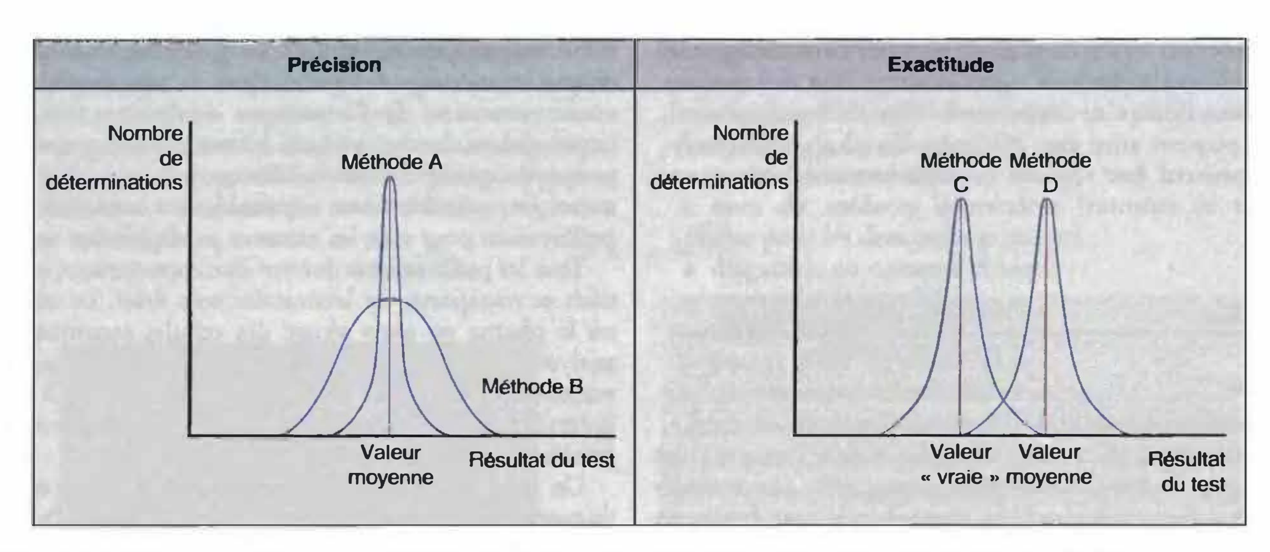


Figure 1.3 Précision et exactitude des paramètres biochimiques. Les deux graphiques montrent la distribution des résultats pour des mesures répétées d'un même échantillon par deux méthodes différentes.
Précision : la valeur moyenne est la même dans les deux cas, mais la distribution autour de la moyenne est plus étroite avec la méthode A qu'avec la B. La méthode A est, de ce fait, plus précise.
Exactitude : les deux méthodes ont la même précision, mais la valeur moyenne obtenue par la méthode D diffère de la « vraie » valeur. La valeur moyenne pour la méthode C se superpose à la « vraie » valeur. Les deux méthodes ont la même précision, mais la méthode C est plus exacte.

moyenne pour laquelle on pourra calculer un écart type ET. La précision de la méthode peut être exprimée par le coefficient de variation CV, où CV = ET × 100/valeur moyenne. La compréhension des concepts de variation analytique et biologique est indispensable à l'interprétation des résultats de laboratoire.

Il est important de comprendre qu'on ne peut pas comparer les résultats issus de deux méthodes différentes. Quand on veut comparer deux résultats, ils doivent être obtenus par la même méthode analytique et dans les mêmes conditions.

Il est souvent intéressant de doser des paramètres complémentaires sur un même prélèvement. Par exemple, les concentrations plasmatiques en calcium et en phosphate et l'activité phosphatase alcaline donnent des informations intéressantes sur les pathologies du métabolisme osseux ; plusieurs paramètres représentatifs des fonctions hépatiques peuvent être groupés. On parle alors souvent de « profils biochimiques ». Les automates de laboratoire peuvent réaliser plus de 20 types de dosages simultanément sur un même échantillon. Cependant, même s'il est tentant de réaliser tous les dosages possibles sur un même prélèvement, cette approche génère en fait trop d'informations, la plupart du temps non demandées, inutiles ou mal interprétées ; de plus, pour le clinicien, les résultats importants sont dilués dans la masse des autres. Il est préférable de cibler la demande d'examens aux paramètres strictement nécessaires.

Compte rendu

Lorsque l'analyse est complète et que le contrôle de qualité a été vérifié et jugé satisfaisant, on peut éditer un compte rendu. L'informatique est largement utilisée à cet effet dans les laboratoires de biologie médicale. Les systèmes d'informatique biomédicale doivent avoir des capacités de stockage et de traitement des données qui permettent l'édition d'un historique des résultats, et ainsi une vision immédiate de la signification globale du bilan.

Analyse au lit du malade

Toutes les analyses ne sont pas obligatoirement réalisées dans un laboratoire central. Les bandelettes réactives urinaires sont utilisées depuis longtemps au lit du malade ou dans les services. De nombreux paramètres, comme le glucose, les protéines, la bilirubine, les corps cétoniques et les nitrites (témoins d'infection du tractus urinaire), peuvent être dépistés en utilisant ces bandelettes.

L'analyse délocalisée de paramètres sanguins comme le glucose, le pH et les « gaz du sang » est également disponible depuis quelque temps. De plus, le développement de lecteurs permettant aux patients diabétiques de contrôler leur glycémie à domicile a révolutionné la prise en charge de cette pathologie. Actuellement, les fabricants développent de plus en plus d'appareils permettant de tester une gamme très large de paramètres au lit du malade. Cela entraîne, pour les patients, une obtention des résultats plus rapide (par exemple dans les unités de soins intensifs) que lorsque les bilans sont transportés au laboratoire central. Il est impératif que ces dispositifs fournissent des résultats aussi valides en termes d'exactitude et de précision que ceux fournis par un laboratoire. Ces appareils ont un mode de fonctionnement très simple, mais il est capital que les utilisateurs, infirmières ou médecins, se forment à leur pratique, et appliquent les protocoles d'assurance qualité définis. Cette formation technique et d'assurance qualité devrait être supervisée par les biologistes.

SOURCES D'ERREUR

Des résultats erronés sont au mieux une source de problèmes et d'agacement ; au pire, ils peuvent représenter un véritable danger. On peut minimiser le risque d'erreur en adhérant de façon très stricte aux protocoles validés qui définissent chaque étape du processus analytique ; cela implique beaucoup plus qu'une simple vérification du bon déroulement de l'analyse. Des erreurs peuvent survenir à différentes phases du processus analytique :

- à la phase préanalytique, le plus souvent en dehors du laboratoire, avec par exemple l'obtention d'un prélèvement inadapté, une identification fausse, de mauvaises conditions de conservation, etc. ;
- à la phase analytique, dans le laboratoire, avec par exemple une erreur humaine ou analytique ;
- à la phase postanalytique, où le résultat produit est correct, mais mal reporté dans le dossier du patient, par exemple à cause d'une erreur de transcription.

La plupart des erreurs qui surviennent, à plus forte raison dans les laboratoires sérieux, sont détectées par les procédures de contrôle de qualité, grâce aux logiciels de gestion des résultats ou à la vigilance des biologistes validant les bilans. Les erreurs sont parfois si incongrues qu'elles sont dépistées d'emblée. Certaines, plus subtiles, sont moins faciles à mettre en évidence. Malheureusement, on ne peut jamais éliminer totalement le risque d'erreur.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Devant le résultat d'un paramètre biochimique, on doit se poser les questions suivantes :

- Est-il normal ?
- Est-il significativement différent des résultats précédents ?
- Est-il compatible avec les données cliniques ?

Est-il normal ?

L'utilisation du mot « normal » est sujette à confusion. En statistique, il fait référence à la distribution des valeurs obtenues à partir de mesures répétées d'un même échantillon et il est décrit par la courbe en cloche de Gauss (figure 1.4). De nombreux paramètres biologiques ont une distribution gaussienne : la majorité des individus d'une population donnée présente un résultat proche de la moyenne, et plus on s'éloigne de cette valeur moyenne, plus le pourcentage d'individus diminue.

On trouve aussi souvent des distributions qui ne sont pas normales, par exemple celle de la concentration plasmatique de la bilirubine, qui peuvent être normalisées par une transformation mathématique : les résultats se répartissant majoritairement à droite de la valeur moyenne peuvent souvent être transformés en distribution normale par l'utilisation d'une échelle semi-logarithmique.

Si la variable mesurée présente une distribution normale (gaussienne) dans la population considérée, la théorie statistique prédit qu'environ 95 % des valeurs de la population se situeront dans un intervalle donné par la moyenne ± 2 fois l'écart type ET (figure 1.4) ; concernant les 5 % restants, la moitié sera au-dessus et l'autre moitié au-dessous des limites de cet intervalle.

Quand on établit la distribution des valeurs d'un paramètre donné dans une population en bonne santé, il est classique d'examiner en premier lieu un échantillon représentatif de taille suffisante pour déterminer si les valeurs présentent ou non une distribution gaussienne. L'intervalle (moyenne ± 2 ET) peut alors être calculé ; il représente, en termes statistiques, l'intervalle de « normalité ». Il en découle plusieurs notions importantes.

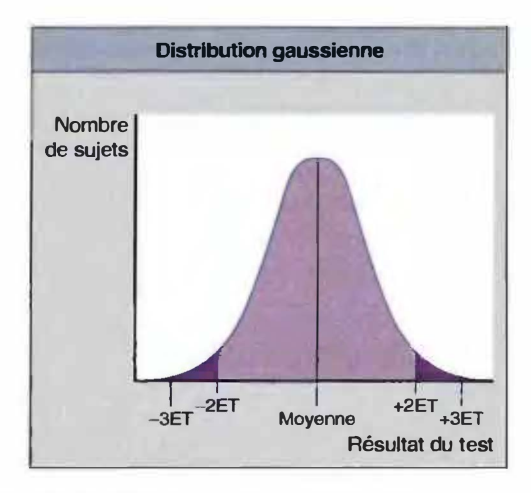


Figure 1.4 Distribution gaussienne. L'intervalle « moyenne ± 2 écarts types (ET) » couvre 95,5 % du nombre total de résultats. L'intervalle moyenne ± 3 écarts types couvre 99,7 % de l'ensemble des résultats.

- Bien que la population soit supposée en bonne santé, 5 % des individus présentent par définition des valeurs en dehors de l'intervalle défini. Cela suggère que si les mesures avaient été réalisées dans un groupe d'individus comparables, 1 sujet sur 20 aurait présenté un résultat en dehors de l'intervalle.
- L'utilisation du mot « normal » dans sa signification statistique ne correspond pas à ce que l'on comprend généralement par ce terme, c'est-à-dire « physiologique » ou « usuel ».
- La signification statistique de ce mot n'est pas non plus en relation avec une autre de ses utilisations, qui implique la notion de facteur de risque. Par exemple, il y a une association entre l'augmentation du risque de pathologie coronarienne et les concentrations plasmatiques du cholestérol, même à l'intérieur de l'intervalle de normalité comme on peut le définir à partir de mesures réalisées chez des individus apparemment sains.

De ce fait, l'intervalle de normalité d'un paramètre, ainsi défini et calculé, présente un intérêt très limité. Il permet seulement de définir l'intervalle des valeurs le plus souvent rencontrées chez des individus comparables à ceux chez qui l'intervalle a été défini. Il n'est pas nécessairement normal en termes physiologiques, et il n'est pas non plus associé au risque d'avoir ou de développer une pathologie donnée. De plus, par définition, il conduit à exclure des valeurs obtenues chez quelques individus sains. Dans tous les cas, il faut comparer ce qui est comparable. Quand des facteurs physiologiques sont susceptibles d'affecter la concentration d'un analyte (voir figure 1.2), un résultat individuel doit être validé par comparaison avec la valeur attendue chez des individus homologues et en bonne santé. Il est donc souvent nécessaire d'établir des valeurs normales dans des sous-groupes de population, définis par tranches d'âge, ou en fonction du sexe.

Pour minimiser les problèmes en relation avec l'utilisation de l'adjectif « normal », le terme « intervalle de référence » (IR) a été largement adopté par les biologistes, en appliquant des valeurs numériques (limites de référence) fondées le plus souvent sur la moyenne ± 2 fois l'écart type ET. Les résultats peuvent être comparés à l'IR sans avoir à formuler d'hypothèse sur la signification du mot « normal ». En pratique, le terme « intervalle de normalité » est encore largement employé en dehors du milieu des laboratoires. Il est employé comme synonyme d'« intervalle de référence » dans ce livre. Les IR de certains paramètres courants sont donnés dans l'appendice : ce sont ceux du laboratoire des auteurs, et ils servent de base pour l'interprétation des cas cliniques, mais ils peuvent ne pas correspondre exactement à d'autres laboratoires, en raison des différences de méthodologie ou du recrutement des populations de référence.

Quand on urilise l'IR pour évaluer la signification d'un résultat donné, on compare un sujet à une population. Quelques paramètres présentent une grande variabilité biologique, mais l'association des variabilités analytique et biologique est généralement moindre pour un individu que pour une population. Par exemple, bien que l'IR de la créatinine plasmatique soit de 60–120 μmol/l, la variation circadienne individuelle est moins importante. De ce fait, il est possible qu'un résultat, même encore compris dans l'intervalle de « normalité », soit déjà non physiologique pour un individu.

Un résultat anormal ne signifie pas toujours la présence d'un processus pathologique ni, inversement, un résultat normal son absence. Cependant, plus un résultat est anormal, plus il s'éloigne des limites de l'IR, plus grande est la probabilité de la relation avec un phénomène pathologique.

En pratique, il peut ne pas y avoir de différence marquée entre des valeurs normales et des valeurs pathologiques ; des résultats ambigus doivent être contrôlés par des investigations complémentaires. Si, dans la prise en charge du patient, une décision importante repose sur un seul résultat, il est vital de choisir une valeur seuil, ou « seuil décisionnel », qui garantit l'efficacité du diagnostic. Dans le dépistage de la phénylcétonurie, par exemple, la concentration sanguine en phénylalanine choisie pour indiquer un résultat positif doit permettre de dépister tous les enfants ; en d'aurres termes, il ne doit pas y avoir de faux négatifs. Cela signifie que certains enfants normaux seront déclarés positifs (faux positifs) et soumis à des investigations complémentaires. En général, on ne définit pas la prise en charge d'un patient sur la base d'un seul résultat.

Nous avons expliqué que 5 % des individus sains présentent, par définition, pour certains paramètres, des valeurs en dehors de l'IR. Si l'on mesure une autre variable indépendante, la probabilité pour que ce résultat soit « anormal » est aussi de 0,05 (5 %). Cependant, les mêmes résultats anormaux ne surviennent pas chez les mêmes individus et la probabilité globale d'obtenir un résultat anormal pour au moins un dosage sera supérieure à 5 %. Il en résulte que plus l'on réalise de dosages chez un individu, plus grande est la probabilité d'obtenir parmi ces derniers un résultat anormal ; pour 10 variables indépendantes, la probabilité est de 0,4 ; en d'autres termes, on peut s'attendre à trouver au moins un résultat anormal chez 40 % des individus sains. Pour 20 variables, la probabilité est de 0,64.

Bien que les paramètres biochimiques soient le plus souvent reliés les uns aux autres (par exemple l'albumine et les protéines totales), l'urilisation des automates qui produisent en série les différents profils biochimiques génère inévitablement un certain nombre de résultats faussement « anormaux ». Avant que toute décision soit prise sur la base de tels résultats, il faut s'enquérir de leur probabilité d'indiquer un processus pathologique. Ce sujet est abordé page 10.

Est-il différent des résultats précédents ?

S'il dispose du résultat d'un bilan précédent, le clinicien est capable de comparer les résultats et de décider si leur différence éventuelle est significative. Cela dépend de la précision de la méthode (estimation de sa reproductibilité) et de la variabilité biologique physiologique. Quelques exemples de variabilité pour des paramètres courants sont donnés à la figure 1.5.

La probabilité pour que la différence entre deux résultats soit significative *sur le plan analytique* au seuil de $p < 0,05$ correspond à 2,8 fois la valeur de l'écart type *analytique* ET. Par exemple, pour la calcémie, avec un ET à 0,04 mmol/l, une augmentation apparente de la concentration en calcium de 2,54 mmol/l à 2,62 mmol/l (2 × ET) se situe dans les limites de la variabilité analytique attendue, alors qu'une augmentation de 2,54 à 2,70 (4 × ET) ne l'est pas. Cependant, pour décider si une variation analytique est significative sur le plan *clinique*, il est nécessaire de prendre en compte l'importance de la variabilité biologique physiologique. Les effets combinés des deux types de variabilité, analytique et biologique, peuvent être évalués en calculant un écart type global donné par la formule :

$$ET = \sqrt{ET_A^2 + ET_B^2}$$

où ET_A et ET_B correspondent aux écarts types des variations analytique et biologique, respectivement. Si la dif-

Paramètres	Variabilité analytique	Variabilité biologique
Sodium	1,1 mmol/l	2,0 mmol/l
Potassium	0,1 mmol/l	0,19 mmol/l
Bicarbonates	0,5 mmol/l	1,3 mmol/l
Urée	0,4 mmol/l	0,85 mmol/l
Créatinine	5,0 μmol/l	4,1 μmol/l
Calcium	0,04 mmol/l	0,04 mmol/l
Phosphates	0,04 mmol/l	0,11 mmol/l
Protéines totales	1.0 g/l	1,66 g/l
Albumine	1,0 g/l	1,44 g/l
Aspartate aminotransférase	6,0 U/l	8,0 U/l
Phosphatase alcaline	4,0 U/l	15.0 U/l

Figure 1.5 Variabilités analytique et biologique.
Variabilité analytique : écarts types caractéristiques pour des mesures répétées d'un sérum de contrôle correspondant à des valeurs physiologiques, sur automate de laboratoire.
Variabilité biologique : moyennes des écarts types pour des mesures répétées réalisées à une semaine d'intervalle dans un groupe de sujets sains, sur une période de 10 semaines, après prise en compte de la variabilité analytique.

férence entre deux résultats dépasse de 2,8 fois l'écart type ET du paramètre, elle peut être considérée comme potentiellement significative sur le plan clinique : la probabilité pour que la différence observée soit un résultat de la variabilité analytique et biologique est < 0,05 (voir cas clinique 1.2.).

Est-il compatible avec les données cliniques ?

Si le résultat obtenu est compatible avec les données cliniques, il contribue alors au diagnostic. S'il n'est pas compatible, on doit chercher une explication. Il peut y avoir une erreur dans le prélèvement, dans l'identification ou l'analyse de l'échantillon, ou dans la réalisation du compte rendu. En pratique, il peut être plus simple d'envoyer un autre prélèvement et de refaire l'analyse. Si le résultat est confirmé, sa pertinence dans la démarche clinique sera reconsidérée et le diagnostic potentiellement revu.

UTILITÉ DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES EN CLINIQUE

Lorsque l'on considère un examen biochimique, il est important de savoir quelle est sa fiabilité et dans quelle mesure il contribue à la décision clinique. Ainsi, les biologistes et les techniciens doivent s'assurer, autant que possible, que les résultats sont exacts et précis, et que le clinicien sera satisfait de la valeur du bilan dans le contexte où il a été prescrit. Différents indices correspondant à ce type d'information peuvent être calculés.

Cas clinique 1.2

On mesure la créatinine sérique d'un homme de 41 ans, chez qui l'on vient de diagnostiquer récemment un diabète et une hypertension. Le résultat est de 105 µmol/l. Six mois après, le diagnostic est confirmé et l'analyse répétée.

Bilan

Créatinine sérique 118 µmol/l

Le patient s'inquiète de cette augmentation apparente, et voudrait savoir s'il s'agit d'une évolution significative.

Commentaires

Pour la créatinine, la variabilité analytique est de 5,0 µmol/l, la variabilité biologique de 4,1 µmol/l (figure 1.5). La différence critique est donc de :

$$2{,}8 \times \sqrt{4{,}1^2 + 5{,}0^2}$$

soit 18 µmol/l. L'élévation apparente de la créatinine n'est donc pas significative au seuil de $p = 0{,}05$.

Spécificité et sensibilité

En début de chapitre, les termes « spécificité » et « sensibilité » ont été employés pour décrire les caractéristiques des méthodes analytiques. Ces termes sont aussi largement utilisés dans le contexte de la signification clinique des examens de laboratoire. La spécificité d'un paramètre est la mesure de l'incidence des résultats négatifs chez les sujets dépourvus d'une pathologie donnée, ce qui correspond aux « vrais négatifs » (VN). La sensibilité est la mesure de l'incidence des résultats positifs chez les patients présentant la pathologie en question, ce qui correspond aux « vrais positifs » (VP). Une spécificité de 90 % implique que 10 % des sujets dépourvus de la pathologie étudiée seraient définis comme pathologiques sur la base des résultats de l'examen : ils auraient un résultat « faussement positif » (FP). Une sensibilité de 90 % suppose que seulement 90 % des sujets malades présenteraient un test positif : 10 % seraient classés comme « faux négatifs » (FN).

La spécificité et la sensibilité sont calculées comme suit :

$$\text{Spécificité} = \frac{\text{VN}}{\text{Sujets sains (FP + VN)}} \times 100$$

$$\text{Sensibilité} = \frac{\text{VP}}{\text{Sujets malades (VP + FN)}} \times 100$$

La valeur diagnostique idéale correspondrait à une sensibilité à 100 %, donnant des résultats positifs chez tous les sujets malades, et à une spécificité à 100 %, donnant des résultats négatifs chez tous les sujets sains. Parce qu'il y a toujours un certain chevauchement dans la distribution des valeurs physiologiques et celle des valeurs pathologiques pour les paramètres quantitatifs, il est impossible d'atteindre ce niveau d'exigence. Les facteurs qui augmentent la spécificité d'un test diminuent la sensibilité et vice versa. Pour prendre un exemple caricatural, si l'on décide de poser un diagnostic d'hyperthyroïdie seulement à partir d'une concentration plasmatique en thyroxine libre de 32 pmol/l (la valeur haute de l'IR est de 26 pmol/l), l'examen serait 100 % spécifique ; les résultats positifs (supérieurs à 32 pmol/l) correspondraient uniquement à une hyperthyroïdie. En revanche, l'examen serait peu sensible, de sorte que beaucoup d'hyperthyroïdies frustes seraient mal diagnostiquées. Si l'on fixait une concentration de 20 pmol/l, l'examen serait très sensible (tous les cas d'hyperthyroïdie seraient diagnostiqués) mais aurait une mauvaise spécificité, parce que beaucoup d'individus normaux seraient étiquetés comme ayant une pathologie thyroïdienne. Ces concepts sont illustrés par la figure 1.6.

Le choix de favoriser la spécificité ou la sensibilité dépend du contexte clinique dans lequel l'examen est utilisé et des conséquences qu'aurait un diagnostic incor-

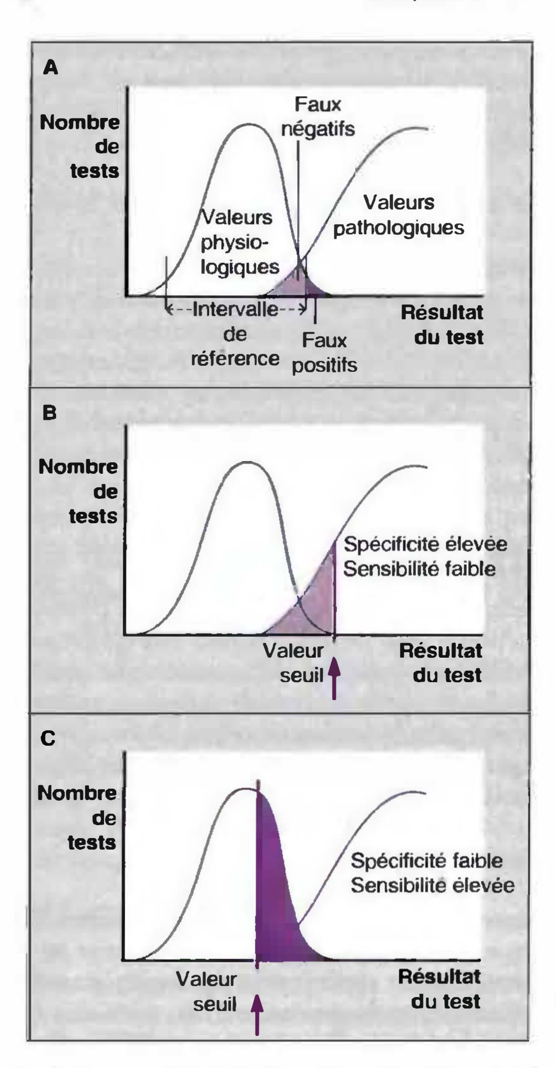


Figure 1.6 Parce que les distributions des valeurs physiologiques et pathologiques pour les résultats d'un paramètre donné se chevauchent (A), certains sujets malades auront un résultat compris dans l'intervalle de référence (faux négatifs), alors que certains sujets sains présenteront des résultats qui sortent de l'intervalle (faux positifs). Si la valeur seuil est trop élevée (B), il n'y aura pas de faux positifs, mais beaucoup de faux négatifs ; la spécificité augmente mais la sensibilité diminue. Si la valeur seuil est trop basse (C), le nombre de faux positifs et la sensibilité augmentent, aux dépens d'une diminution de la spécificité.

rect. Par exemple, la sensibilité est primordiale dans les situations de dépistage, mais les inévitables résultats faussement positifs qui en résultent nécessitent des investigations complémentaires. Toutefois, lorsque l'on sélectionne des patients pour les essais d'un nouveau traitement, on doit privilégier une haute spécificité pour s'assurer que le traitement n'est donné qu'aux patients présentant la pathologie considérée. Dans certains cas, la décision n'est pas simple, par exemple dans le contexte des douleurs thoraciques et de la suspicion d'infarctus aigu du myocarde, où les différentes options sont l'identification de tous les patients ayant véritablement fait un infarctus (diagnostic positif) ou l'exclusion des sujets indemnes (diagnostic négatif). L'option choisie dépend des conséquences relatives du traitement et du non-traitement dans les deux groupes.

Une façon de comparer la sensibilité et la spécificité de différents paramètres est de construire les courbes ROC (*receiver operating characteristic curves*). Chaque paramètre est analysé dans des groupes d'individus appropriés. La spécificité et la sensibilité sont calculées en utilisant différentes valeurs seuils afin de définir si un résultat donné est positif ou négatif (voir figure 1.7). Les courbes sont alors évaluées pour déterminer quel paramètre donne les meilleures caractéristiques diagnostiques dans un contexte précis.

L'utilisation particulière des termes « spécificité » et « sensibilité » que nous venons d'aborder dans le contexte de la *valeur diagnostique* des examens de laboratoire prête parfois à confusion, puisque ces termes sont également employés pour décrire des qualités strictement *analytiques* des examens. Les lecteurs doivent savoir que, dans ce dernier cas, la « sensibilité » traduit la capacité de détecter les faibles concentrations du paramètre, et la spécificité la capacité de mesurer exclusivement le paramètre d'intérêt et non pas ceux présentant éventuellement quelques similitudes.

Efficacité

L'efficacité diagnostique d'un paramètre correspond au nombre de résultats corrects divisé par le nombre total de tests effectués. De ce fait, l'efficacité est donnée par la formule :

$$\frac{\text{VP} + \text{VN}}{\text{Nombre total de tests}} \times 100$$

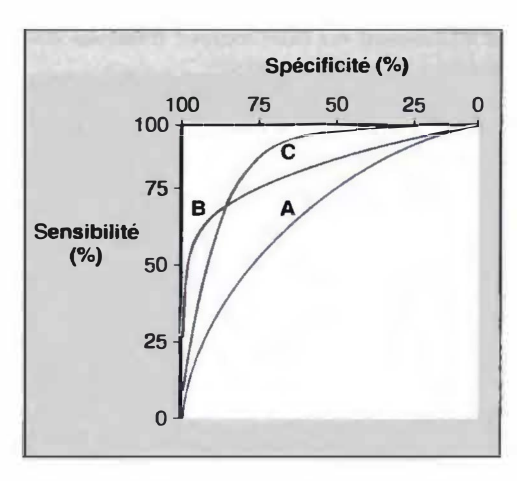


Figure 1.7 Courbes ROC pour trois tests envisagés, A, B et C. L'examen des courbes montre que le test A se comporte moins bien en termes de sensibilité et de spécificité que les tests B et C. Le test B a une meilleure spécificité que le C, mais C est plus sensible.

Quand la sensibilité et la spécificité sont du même ordre, on devrait utiliser le paramètre présentant la plus grande efficacité.

Valeurs prédictives

Un test hautement spécifique et sensible n'est pas obligatoirement performant dans un contexte clinique particulier. La valeur diagnostique d'un paramètre dépend en fait de la prévalence de la pathologie considérée dans la population étudiée (la prévalence correspond à la fréquence de la maladie dans cette population). Cette capacité est définie par la notion de « valeur prédictive ». La valeur prédictive pour un résultat positif (VPP) correspond au pourcentage des vrais positifs (VP), c'est-à-dire :

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100$$

Si la prévalence de la pathologie est faible et si le test a une spécificité inférieure à 100 %, il y aura beaucoup de FP et la VPP sera faible.

Une VPP élevée est importante si la prise en charge définie pour un malade est potentiellement dangereuse lorsqu'elle est appliquée à un patient présentant un résultat faussement positif. Cependant, quand on utilise un test à des fins de dépistage, la démarche correcte est de réaliser des investigations complémentaires, et même si cela entraîne quelques désagréments pour les sujets classés faussement positifs, il y a ainsi moins de risque.

Afin de ne pas passer à côté d'un cas pathologique, un test de dépistage devrait avoir une valeur prédictive négative (VPN) élevée, celle-ci correspondant au pourcentage de tous les vrais négatifs (VN), c'est-à-dire :

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100$$

Cette conclusion est directement reliée au fait que le test doit être hautement sensible.

En clair, cette question est centrée sur l'utilisation de paramètres à visée diagnostique, considérés isolément, mais en pratique, le clinicien prendra en compte différentes informations et, souvent, les résultats de plusieurs explorations avant de formuler un diagnostic. Si les examens sont utilisés de façon rationnelle, la VPP sera élevée puisqu'ils seront prescrits seulement chez des patients dont le tableau clinique oriente vers un diagnostic particulier (la prévalence de la pathologie en question sera plus élevée chez ces malades que dans la population générale). Par exemple, malgré la rareté de la maladie de Cushing, la VPP d'un test diagnostique de cette pathologie serait faible dans la population générale, alors qu'on devrait limiter cet examen aux patients pour lesquels on suspecte une maladie de Cushing, sur des données de l'examen clinique, avec alors une prévalence plus élevée. Cela peut paraître évident, mais les cliniciens prescrivent bien souvent des examens sur la base de données cliniques mal établies, et se privent de la valeur diagnostique optimale du bilan réalisé.

Rapports de vraisemblance

Le concept de valeurs prédictives est méconnu de beaucoup de gens : il n'y a pas d'équivalent dans la vie quotidienne. Le concept de cotes est plus usuel. Les « rapports de vraisemblance » (*likelihood ratio* [LR]) expriment le rapport de la probabilité du résultat d'un test chez un malade, par rapport à la probabilité de ce même résultat chez un sujet indemne. Le LR positif est donné par la formule :

$$LR^+ = \text{sensibilité}/(1 - \text{spécificité})$$

Le LR^- (vraisemblance que le sujet soit indemne quand le résultat du test est négatif) est donné par :

$$LR^- = (1 - \text{sensibilité})/\text{spécificité}$$

Les LR sont utilisés pour convertir une probabilité prétest (dans le cas des tests de dépistage, on parle de prévalence) en probabilité post-test. Plus LR^+ est grand, plus le test permet de confirmer la maladie. Plus LR^- est faible et tend vers 0, plus le test permet d'exclure la maladie.

Fonctions discriminantes

Une autre approche, utile quand plusieurs examens sont réalisés, est de combiner mathématiquement les résultats, généralement après pondération par un coefficient multiplicateur, et de produire un ou plusieurs indices appelés « fonctions discriminantes » (FD). On peut alors les comparer avec les intervalles de valeurs obtenus dans un groupe de patients définis comme malades, par utilisation d'une technique de référence. Si la FD du patient tombe dans l'intervalle, il y a une forte probabilité pour qu'il présente la pathologie suspectée. Cette approche a été appliquée, par exemple, au diagnostic différentiel des hypercalcémies ou des ictères obstructifs, mais n'est pas encore largement acceptée en biochimie clinique.

Biochimie clinique fondée sur les preuves

La plupart des cliniciens utilisent les examens de laboratoire en première intention, sur la base de leur expérience clinique personnelle, et interprètent les résultats de façon intuitive. Idéalement, les examens devraient être choisis en fonction de leur utilité, et leurs résultats interprétés dans une stratégie décisionnelle. Cette approche fait partie du concept de « médecine fondée sur les preuves » (*evidence-based medicine*), et serait facilitée par la prise en compte des caractéristiques diagnostiques, telles que nous les avons définies. Cependant, il demeure

que beaucoup de paramètres largement utilisés n'ont pas été évalués de façon rigoureuse dans le contexte de la pratique clinique, et il existe peu d'expertises des divers examens disponibles.

CERTIFICATION

La certification fait partie de la démarche d'assurance qualité – dans ce contexte, l'assurance d'obtenir une biologie de haute qualité. À cet égard, elle est complémentaire des autres aspects de l'assurance qualité, qui sont centrés principalement sur la partie technique de la biologie médicale, pour l'obtention de résultats exacts et précis. La certification consiste à examiner de façon systématique les pratiques, afin de s'assurer qu'elles sont efficaces et bénéfiques pour les patients. Elle identifie les secteurs d'activité, vérifie les normes ou les recommandations (par exemple un protocole d'exploration de patients suspectés d'un état pathologique donné), induit des modifications afin d'atteindre les objectifs fixés, puis s'assure de leur application et de leur effet sur la prise en charge des malades. Le cycle se termine donc par la révision des normes, à la lumière de cette analyse, et par leur modification, lorsque cela est nécessaire. Il devrait être suivi d'une nouvelle visite de certification, quelque temps après.

DÉPISTAGE

Les tests de dépistage sont utilisés pour détecter des pathologies chez des sujets apparemment sains. Ces tests peuvent être appliqués à l'ensemble de la population (par exemple le dépistage de la phénylcétonurie en néonatalogie), à des populations à risque (dépistage de l'hypercholestérolémie chez les parents de patients ayant eu un problème cardiovasculaire précoce), ou à des groupes de sujets sélectionnés pour d'autres raisons (bilans préopératoires, bilans de médecine du travail et bilans de santé chez les personnes âgées).

Comme nous l'avons vu, une sensibilité élevée est indispensable pour les tests de dépistage et, afin d'éviter des explorations complémentaires inutiles chez des sujets sains, une haute spécificité est aussi requise. Les tests de dépistage de la phénylcétonurie sont conçus pour privilégier la sensibilité, mais ils présentent aussi une spécificité élevée. Toutefois, l'incidence de la phénylcétonurie est faible, de sorte que même avec une sensibilité à 100 % et une spécificité à 99,9 %, la valeur prédictive positive n'est que de 10 %, ce qui veut dire que 9 résultats sur 10 seront considérés comme des faux positifs après investigations complémentaires. Les calculs correspondants sont indiqués ci-après :

1. Incidence de la phénylcétonurie = 1 sur 10 000 naissances
2. Sensibilité = 100 % soit $\dfrac{1\ \text{VP}}{1\ \text{cas de phénylcéto}}$
3. Spécificité = 99,9 % soit $\dfrac{9990\ \text{VN}}{9999\ \text{sans phénylcétonurie}}$
4. Nombre de tests positifs pour 10 000 enfants testés $= \dfrac{(100 - 99{,}9)}{100} \times 10\,000 = 10$
5. Nombre de VP et de FP : VP = 1, FP = 9
6. Valeur prédictive positive $= \dfrac{1}{10} \times 100 = 10\ \%$

Par ailleurs, la valeur prédictive négative sera de 100 %, ce qui confirme qu'aucun cas pathologique ne sera laissé de côté quand on utilise le test de dépistage.

Le dépistage d'autres pathologies est abordé tout au long de cet ouvrage. Le dépistage repose souvent sur l'utilisation de tests beaucoup moins spécifiques ou sensibles et, de ce fait, a souvent une efficacité moindre. Les profils biochimiques non discriminants sont aussi inefficaces. Plus on réalise de tests, plus grande est la probabilité d'avoir des résultats « anormaux », qui ne sont pas la conséquence d'un processus pathologique.

Quand on utilise des analyseurs automatiques et qu'on trouve un résultat inattendu, on doit savoir quelle décision prendre. Ce résultat peut être considéré comme non significatif dans son contexte clinique, mais dans le cas contraire, des explorations complémentaires se révèlent nécessaires. Bien que celles-ci soient potentiellement bénéfiques pour le patient, leur coût et les conséquences économiques peuvent être considérables. Enfin, les examens devraient être auparavant répétés afin de s'assurer que le résultat suspect n'est pas la conséquence d'une erreur analytique.

Plasma et sérum

Le plasma est la phase aqueuse du sang ; il est obtenu en séparant les cellules sanguines du sang total par centrifugation, à partir d'un échantillon recueilli sur anticoagulant. Le sérum est la phase aqueuse du sang laissée en contact avec le caillot. Pour des raisons techniques, beaucoup d'analyses biochimiques sont réalisées préférentiellement sur le sérum, mais les concentrations de la plupart des paramètres sont à peu près identiques dans les deux milieux. Dans ce livre, le terme « sérum » est employé seulement dans le cas où les mesures correspondantes sont exploitées (par exemple, dans les cas cliniques) et dans les quelques exemples où le sérum doit être utilisé impérativement pour l'analyse.

L'accès très facile aux différentes explorations fait que celles-ci sont souvent mal utilisées voire inutiles. Les cliniciens devraient cibler leurs prescriptions biologiques. Ils devraient aussi dialoguer régulièrement avec les biologistes, pour analyser de façon critique leurs demandes d'examens et d'explorations, afin de s'assurer qu'elles sont parfaitement adaptées à leur pratique clinique.

Résumé

- Les **examens biochimiques** sont utilisés pour le **diagnostic**, le **suivi des patients**, le **dépistage** et le **pronostic**.
- Les **prélèvements destinés à l'analyse** doivent être réalisés et transportés dans des conditions appropriées.
- Les résultats sont affectés par les **variabilités analytique et biologique**.
- Les résultats sont comparés avec des **valeurs de référence** ainsi qu'avec les résultats précédents.
- La **valeur des examens** dépend de nombreux facteurs : un résultat « anormal » n'indique pas nécessairement un état pathologique, de même qu'un résultat « normal » ne permet pas d'exclure la présence d'une maladie.
- La valeur diagnostique des examens peut être mesurée et s'exprime mathématiquement : utiliser cette information augmente considérablement l'intérêt des examens biologiques dans la pratique clinique.

Chapitre 2

EAU, SODIUM ET POTASSIUM

INTRODUCTION

Distribution de l'eau

L'eau représente approximativement 60 % du poids total de l'organisme chez l'homme et 55 % chez la femme, cette différence reflétant une plus grande proportion de masse grasse chez celle-ci. Environ 66 % de l'eau correspondent au liquide intracellulaire (LIC) et 33 % au liquide extracellulaire (LEC) ; 8 % seulement de l'eau totale sont dans le plasma (figure 2.1). Dans l'organisme, l'eau n'est pas soumise à un transport actif. Elle passe en général librement entre les compartiments intra- et extracellulaires, et sa distribution est déterminée par le contenu osmotique de ces compartiments. Sauf au niveau du rein, les concentrations osmotiques, ou osmolalités, de ces compartiments sont toujours égales : elles sont isotoniques. Toute modification de la concentration osmotique des compartiments entraîne un mouvement d'eau, qui rétablit l'isotonicité.

Les principaux déterminants de l'osmolalité du LEC sont le sodium et ses anions associés, surtout le chlorure et le bicarbonate ; dans le LIC, le cation prédominant est le potassium. Les autres déterminants de l'osmolalité du LEC comprennent le glucose et l'urée. La contribution des protéines est relativement faible sur le plan quantitatif,

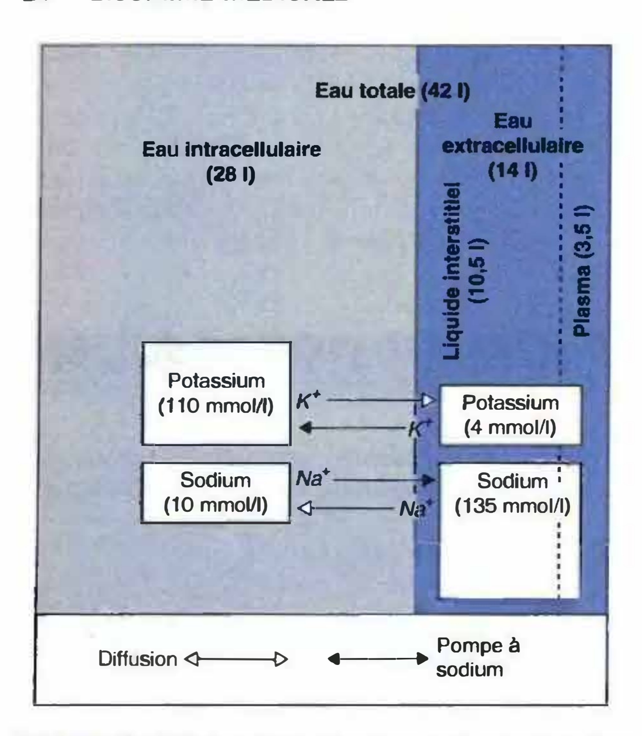


Figure 2.1 Distribution de l'eau, du sodium et du potassium dans l'organisme d'un homme de 70 kg. La distribution est similaire chez la femme, bien que la quantité d'eau, exprimée en pourcentage du poids corporel, soit moins importante. Chez les nourrissons et les enfants, l'eau totale représente 75–80 % du poids corporel, avec un rapport volumique liquide extracellulaire/liquide intracellulaire (LEC/LIC) plus élevé que chez les adultes, mais la proportion d'eau totale contenue dans le plasma est la même. Notez que, bien que le volume plasmatique soit environ de 3,5 l, le volume sanguin d'un homme de 70 kg est d'environ 5,5 l.

environ 0,5 %. Cela résulte du fait que l'osmolalité dépend de la concentration molaire des solutés : bien que la concentration totale des protéines plasmatiques soit environ de 70 g/l, leur haut poids moléculaire fait que leur concentration molaire combinée reste inférieure à 1 mmol/l. Cependant, comme l'endothélium capillaire est relativement imperméable aux protéines et que la concentration en protéines du liquide interstitiel est très inférieure à celle du plasma, les propriétés osmotiques des protéines sont un facteur important de la distribution de l'eau entre ces deux compartiments. La contribution des protéines à la pression osmotique du plasma est appelée pression osmotique colloïde ou pression oncotique (voir chapitre 13).

Dans les situations physiologiques, les entrées et les sorties d'eau sont équivalentes sur une période donnée. L'eau provient de l'alimentation et du métabolisme oxydatif, et les pertes sont de nature rénale, cutanée, pulmonaire et intestinale (figure 2.2). La quantité minimale d'urine nécessaire pour l'excrétion normale des déchets du métabolisme est environ de 500 ml/24 h mais, du fait des pertes obligatoires par les autres voies, l'apport

Pertes obligatoires		Sources	
Peau	500 ml		
Poumon	400 ml		
Intestins	100 ml	Eau provenant du métabolisme oxydatif	400 ml
Reins	500 ml	Bol alimentaire	1100 ml (apport minimal)
Total	1500 ml	Total	1500 ml

Figure 2.2 Balance quotidienne de l'eau chez l'adulte. La consommation minimale nécessaire pour maintenir l'équilibre est d'environ 1100 ml. La consommation actuelle d'eau, dans les aliments et sous forme de boissons, est généralement plus importante et la quantité en excès est éliminée dans l'urine.

hydrique minimal quotidien, nécessaire pour maintenir la balance de l'eau, est approximativement de 1100 ml. Il est plus important en cas de pertes accrues, par exemple par sudation ou diarrhées excessives. La prise d'eau est en général beaucoup plus importante que le minimum requis et cet excès est facilement éliminé par les reins.

Distribution du sodium

L'organisme d'un homme adulte contient environ 4000 mmoles de sodium, dont 70 % sont facilement échangeables, le reste demeurant sous forme complexée au niveau osseux. La majorité du sodium échangeable est extracellulaire : la concentration normale en sodium du LEC est de 135–145 mmol/l, alors que celle du LIC est seulement de 4–10 mmol/l. La plupart des membranes cellulaires sont relativement imperméables au sodium, mais il peut y avoir des fuites et le gradient est maintenu par un pompage actif de sodium du LIC vers le LEC, par la Na^+,K^+-ATPase.

Comme pour l'eau, les entrées et les sorties de sodium sont normalement équilibrées. Dans les pays occidentaux, la prise quotidienne de sodium est de 100–200 mmol/24 h, mais les pertes obligatoires par les reins, la peau et l'intestin sont inférieures à 10 mmol/24 h. De ce fait, la quantité nécessaire pour maintenir la balance du sodium est bien plus faible que la prise habituelle ; le sodium en excès est excrété dans l'urine. Malgré cette élimination, une prise excessive de sodium est néfaste pour la santé : il est évident qu'elle peut contribuer significativement à l'hypertension.

Il est essentiel de comprendre qu'il y a un turn-over interne important de sodium. Le sodium est sécrété dans le tube digestif à raison de 1000 mmol/24 h environ, et filtré par les reins à hauteur de 25 000 mmol/24 h, dont

une large majorité est réabsorbée dans l'intestin et les tubules rénaux, respectivement. S'il y a un déficit, même partiel, de la réabsorption, l'homéostasie du sodium est perturbée.

Distribution du potassium

Le potassium est le principal cation intracellulaire. Quatre-vingt-dix pour cent du potassium total de l'organisme sont sous forme libre et donc échangeables, tandis que le reste est sous forme liée, dans les globules rouges, les tissus osseux et nerveux. Cependant, seuls environ 2 % (50–60 mmoles) du potassium total sont localisés dans le compartiment extracellulaire (voir figure 2.1), et facilement évalués par dosage. La concentration plasmatique du potassium, ou kaliémie, n'est donc pas un indice fiable du statut global en potassium de l'organisme mais, en raison de l'effet du potassium sur l'excitabilité membranaire, elle est malgré tout importante à cet égard. La concentration en potassium du sérum est plus élevée de 0,2 à 0,3 mmol/l par rapport à celle du plasma, du fait d'une libération de potassium par les plaquettes lors de la formation du caillot, mais cette différence n'a généralement pas d'incidence significative.

Il y a une tendance continue du potassium à diffuser contre son gradient de concentration, du LIC vers le LEC, contrebalancée par l'action de la Na^+,K^+-ATPase (pompe à sodium), qui transporte le potassium dans les cellules.

L'homéostasie du potassium et les désordres a[illegible]nts sont décrits un peu plus loin dans ce chapitre.

HOMÉOSTASIE DE L'EAU ET DU SODIUM

Eau et osmolalité du liquide extracellulaire (LEC)

Les modifications de l'eau totale de l'organisme, indépendamment de la quantité de solutés, affectent l'osmolalité (figure 2.3). L'osmolalité du LEC est normalement maintenue dans l'intervalle 282–295 mosmol/kg d'eau. Toute perte d'eau du LEC, par exemple en cas de restriction hydrique, entraîne une augmentation de l'osmolalité du LEC et, de ce fait, un mouvement d'eau du LIC vers le LEC. En fait, toute augmentation modérée de l'osmolalité du LEC stimule le centre hypothalamique de la soif, qui détermine le désir de boire, ainsi que les osmorécepteurs hypothalamiques, ce qui entraîne une sécrétion de vasopressine (hormone antidiurétique ou ADH).

La vasopressine rend les tubes collecteurs rénaux perméables à l'eau, permettant ainsi la réabsorption d'eau et la concentration de l'urine ; la concentration urinaire

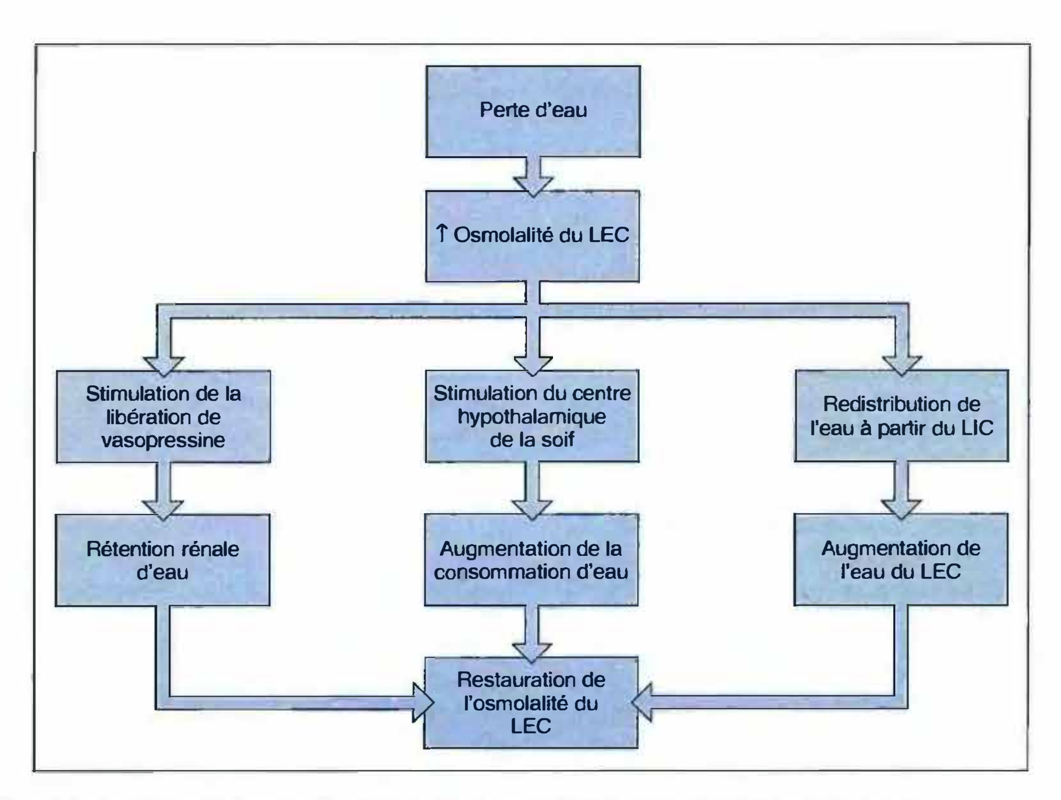


Figure 2.3 Réponses physiologiques à une perte d'eau. LEC : liquide extracellulaire ; LIC : liquide intracellulaire.

maximale qui peut être atteinte chez l'homme est environ de 1200 mosmol/kg. Les osmorécepteurs sont hautement sensibles à l'osmolalité, et répondent à des variations aussi modestes que de l'ordre de 1 %. La vasopressine est indétectable dans le plasma à une osmolalité de 282 mosmol/kg, mais sa concentration augmente fortement dès que l'osmolalité plasmatique dépasse ce seuil (figure 2.4a).

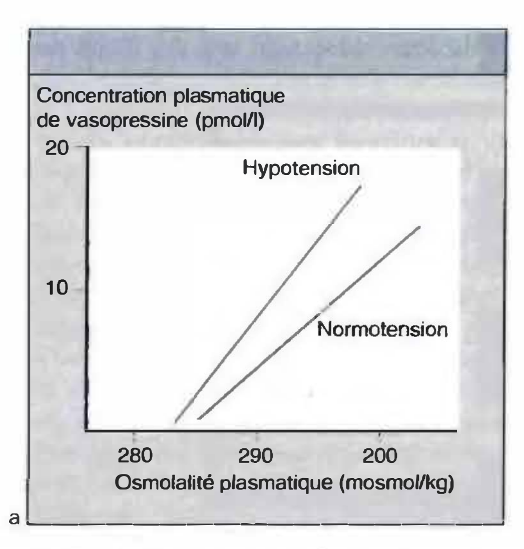
Si l'osmolalité du LEC diminue, il n'y a pas de sensation de soif et la sécrétion de vasopressine est inhibée. Une urine diluée est produite, permettant une perte d'eau et le retour à la normale de l'osmolalité du LEC. Si l'osmolalité du LEC augmente, du fait de la présence d'un soluté comme l'urée, qui diffuse facilement à travers les membranes cellulaires, l'osmolalité du LIC augmente aussi et il n'y a pas de stimulation des osmorécepteurs.

D'autres stimuli affectent la sécrétion de vasopressine (figure 2.5), par exemple l'angiotensine II, les barorécepteurs artériels et veineux et les volorécepteurs (qui « ressentent » la pression et le volume sanguins, respectivement). L'hypovolémie et l'hypotension augmentent la pente de la réponse de vasopressine à une augmentation de l'osmolalité (voir figure 2.4a) et abaissent le seuil d'osmolalité déclenchant la sécrétion de vasopressine. La réponse de la vasopressine à une diminution de la pression sanguine est exponentielle : elle est relativement modérée si la diminution du volume plasmatique est faible, mais des diminutions plus importantes entraînent une augmentation massive de la sécrétion de vasopressine (figure 2.4b). Les mécanismes de contrôle osmolaire sont dépassés, avec une tendance à préserver le volume du LEC (en stimulant la rétention d'eau), au prix d'une diminution de l'osmolalité.

Sodium et volume du liquide extracellulaire (LEC)

Le volume du LEC dépend directement de la quantité totale de sodium de l'organisme, car les entrées et les sorties d'eau sont régulées afin de maintenir l'osmolalité du LEC constante, et donc également la concentration du sodium, dans la mesure où celui-ci est presque entièrement confiné dans le LEC.

La balance du sodium est assurée par la régulation de son excrétion rénale. L'excrétion du sodium dépend de la filtration glomérulaire, mais le débit de filtration glomérulaire (DFG) semble n'être un facteur limitant important qu'à des débits de filtration extrêmement bas (la rétention de sodium est un signe tardif de l'insuffisance rénale chronique). Normalement, environ 70 % du sodium filtré sont réabsorbés activement au niveau des tubes contournés proximaux, sans oublier la réabsorption au niveau de l'anse de Henle. Moins de 5 % du sodium filtré atteignent les tubes contournés distaux. L'aldostérone, libérée par le cortex surrénalien en réponse à l'activation du système rénine–angiotensine, stimule la réabsorption du sodium au niveau des tubes contournés distaux et des canaux collecteurs, et représente le principal facteur de contrôle de l'excrétion rénale du sodium.



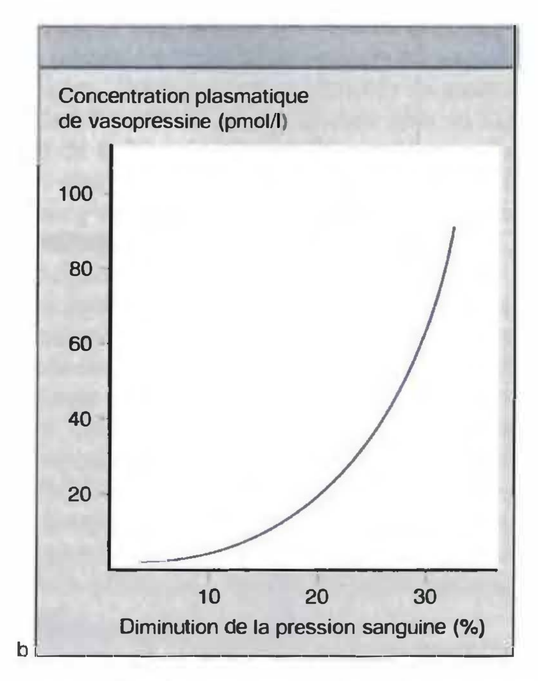


Figure 2.4 (a) La sécrétion de vasopressine est stimulée par une augmentation de l'osmolalité du LEC au-dessus du seuil approximatif de 282 mosmol/kg ; dans l'hypotension (ligne bleue), ce seuil est abaissé et la réponse est plus importante.
(b) La sécrétion de vasopressine est stimulée de façon exponentielle par l'hypotension. Notez la différence d'échelle des axes verticaux.

Contrôle de la sécrétion de vasopressine

Facteurs stimulateurs	Facteurs inhibiteurs
Augmentation de l'osmolalité du LEC	Diminution de l'osmolalité du LEC
Hypovolémie sévère (via l'angiotensine II et les récepteurs artériels et veineux)	Hypervolémie
Stress, incluant la douleur	Alcool
Nausées	
Exercice	
Médicaments : Analgésiques centraux, nicotine, certaines sulfonylurées, carbamazépine, clofibrate, vincristine	

Figure 2.5 Facteurs influençant la sécrétion de vasopressine. L'osmolalité du liquide extracellulaire (LEC) est normalement la plus importante d'entre eux.

D'autres facteurs sont, toutefois, impliqués dans le contrôle de la réabsorption du sodium, dans la mesure où les patients présentant une insuffisance surrénalienne, sous traitement substitutif par les minéralocorticoïdes, maintiennent une balance du sodium équilibrée, alors que leurs concentrations plasmatiques en minéralocorticoïdes ne sont pas déterminées par leur status en sodium. Chez ces patients, la prise chronique, à doses fixes, de minéralocorticoïdes n'entraîne une rétention de sodium que sur une courte période ; par la suite, la balance du sodium est rétablie, bien qu'associée à une augmentation de volume du LEC.

Cette réponse peut être médiée par le peptide atrial natriurétique (*atrial natriuretic peptide* [ANP]). Il s'agit d'un peptide de 28 acides aminés, d'une famille de peptides sécrétés par les oreillettes cardiaques en réponse à une distension auriculaire, suivant une augmentation de la pression auriculaire (par exemple due à une expansion du volume du LEC). L'ANP agit directement en inhibant la réabsorption tubulaire distale du sodium et en diminuant la sécrétion de rénine (et donc d'aldostérone). Il antagonise aussi l'action pressive de la noradrénaline et de l'angiotensine II et possède un effet vasodilatateur systémique. C'est une composante très fine de régulation de l'homéostasie du sodium.

Deux autres peptides présentant une structure comparable ont été identifiés : l'un (le BNP) est sécrété par les ventricules cardiaques et a des propriétés similaires à celles de l'ANP ; l'autre (le CNP) est présent à fortes concentrations au niveau de l'endothélium vasculaire et a des propriétés vasodilatatrices. Le dosage du BNP a une grande valeur dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques (voir chapitre 14). L'augmentation de la sécrétion des peptides natriurétiques a été proposée comme mécanisme physiopathologique de la natriurèse observée dans le syndrome de perte sodée d'origine centrale (voir p. 25).

En règle générale, les mécanismes de cont du volume du LEC répondent moins rapidement et sont moins précis que ceux de l'osmolalité. Sauf en cas d'hypovolémie sévère, le maintien de l'osmolalité est prioritaire.

DÉPLÉTION HYDRIQUE ET SODÉE

La déplétion hydrique ou la déplétion combinée, hydrique et sodée, surviennent lorsque les sorties sont plus importantes que les entrées. La déplétion hydrique pure est moins fréquente que la déplétion combinée en eau et en sodium. Comme le sodium ne peut pas être éliminé de l'organisme sans eau, la perte sodée ne survient jamais de façon isolée et elle est donc toujours accompagnée par une certaine perte d'eau. Le liquide peut être isotonique ou hypotonique par rapport au plasma.

Les signes cliniques et biochimiques d'une déplétion hydrique pure et ceux d'une perte isotonique en eau et en sodium sont tout à fait différents, à l'image des réponses physiologiques mises en jeu. Dans la pratique clinique, cependant, les situations de perte liquidienne englobent toutes les possibilités entre ces deux extrêmes, et les signes cliniques et biochimiques en sont le reflet. De plus, on doit également tenir compte du fait qu'ils ont pu être modifiés par le traitement.

Déplétion hydrique

La déplétion hydrique survient en cas de prise insuffisante ou de pertes excessives d'eau (figure 2.6). Une perte d'eau excessive, sans perte associée de sodium, est peu fréquente, sauf dans le diabète insipide, mais, à condition que la perte sodée soit modeste, les conséquences cliniques sont liées en premier lieu à la perte d'eau (figure 2.6).

La perte d'eau du LEC entraîne une augmentation de l'osmolalité, qui à son tour provoque un mouvement d'eau du LIC vers le LEC, atténuant ainsi l'augmentation. Cependant, l'augmentation de l'osmolalité du LEC est suffisante pour stimuler le centre de la soif et la sécrétion de vasopressine. La concentration plasmatique du sodium est augmentée ; généralement, la concentration des protéines plasmatiques et l'hématocrite sont seulement modérément élevées. À moins que la déplétion hydrique ne soit due à une perte rénale incontrôlée, l'urine se concentre de façon importante et il y a une diminution rapide du volume urinaire (voir figure 2.9). Dans la mesure où la perte d'eau est supportée par le pool hydrique total de l'organisme, et pas seulement par le LEC (figure 2.7), les signes de diminution de volume du

Déplétion hydrique	
Étiologies	**Signes cliniques**
Augmentation des pertes	**Symptômes**
Rénales :	Soif
Affections tubulaires rénales	Sécheresse de la bouche
Diabète insipide	Difficulté à déglutir
Augmentation de la charge osmotique due au diabète sucré, diurétiques osmotiques ou prise protéique importante	Faiblesse
Cutanées :	Confusion
Transpiration	**Signes**
Pulmonaires :	Perte de poids
Hyperventilation	Sécheresse des muqueuses
Intestinales :	Diminution de la sécrétion salivaire
Diarrhées (chez les nourrissons)	Diminution du volume urinaire (précoce)
Diminution des apports	
Petite enfance / Dysphagie	
Vieillesse / Restriction de l'alimentation per os	
État d'inconscience	

Figure 2.6 Étiologies et signes cliniques d'une déplétion hydrique prédominante. Dans les gastro-entérites infantiles et l'acclimatation aux températures élevées, une certaine quantité de sodium est perdue par le tube digestif et la peau, respectivement, mais les effets de la perte hydrique peuvent prédominer.

LEC ne sont généralement pas présents. De plus, l'augmentation de la pression oncotique du plasma tend à maintenir l'eau extracellulaire dans le compartiment vasculaire. L'insuffisance circulatoire peut n'être qu'un signe très tardif de déplétion hydrique : elle survient plus volontiers en cas de déplétion sodée associée.

Une déplétion hydrique sévère entraîne une déshydratation cérébrale, qui peut être la cause d'une hémorragie cérébrale par déchirure des vaisseaux sanguins. Il peut également y avoir des dommages cérébraux si la réhydratation est trop rapide. Si la déshydratation persiste, les cellules cérébrales synthétisent des substances organiques osmotiquement actives (« osmolytes »), et un œdème cérébral peut alors compliquer une réhydratation trop rapide.

La prise en charge d'une déplétion hydrique suppose le traitement de la cause sous-jacente et le remplacement de la fraction liquidienne perdue. L'eau doit être administrée de préférence par voie orale ou par sonde nasogastrique. Lorsque cela est impossible, on peut donner, par voie intraveineuse, un soluté glucosé à 5 % ou, en cas de déplétion sodée associée, un soluté « glucosé–salé » (glucose à 4 %, chlorure de sodium à 0,18 %). Le but du traitement est de corriger les deux tiers du déficit dans les premières 24 h et le reste les 24 h suivantes, mais l'osmolalité plasmatique ne doit pas chuter trop rapidement.

Déplétion sodée

La déplétion sodée est rarement due seulement à un apport oral insuffisant, mais une supplémentation parentérale inadaptée peut en être parfois responsable. Le plus souvent, la déplétion sodée est la conséquence de pertes excessives en sodium (figure 2.8). Les pertes en sodium peuvent être soit isotoniques (par exemple à partir du plasma), soit hypotoniques (par exemple dans la sueur ou en cas de dilution de l'urine). Dans chaque cas, il y a une diminution de volume du LEC (voir figure 2.7), qui est moins importante en cas de perte hypotonique, dans la mesure où une partie de l'eau perdue est alors partagée avec le LIC. Les signes cliniques d'une déplétion sodée (figure 2.8) résultent primitivement de la diminution de volume du LEC.

Les réponses normales à l'hypovolémie sont une augmentation de la sécrétion d'aldostérone, une stimulation de la réabsorption rénale du sodium dans les tubes contournés distaux, et une diminution du volume urinaire, en conséquence de la baisse du DFG. L'augmentation significative de la sécrétion de vasopressine, qui entraîne la production d'une urine fortement concentrée, survient seulement en cas de déplétion plus sévère du volume du LEC (voir figure 2.4).

La baisse du DFG peut conduire à une insuffisance rénale fonctionnelle (voir cas clinique 4.1). Contrastant avec les conséquences d'une déplétion hydrique pure, la concentration des protéines plasmatiques et l'hématocrite sont classiquement augmentés de façon nette dans la déplétion sodée, sauf si celle-ci résulte d'une perte de plasma ou de sang total. De plus, dans la mesure où la perte liquidienne est supportée principalement par le LEC, les signes témoignant d'une diminution de volume

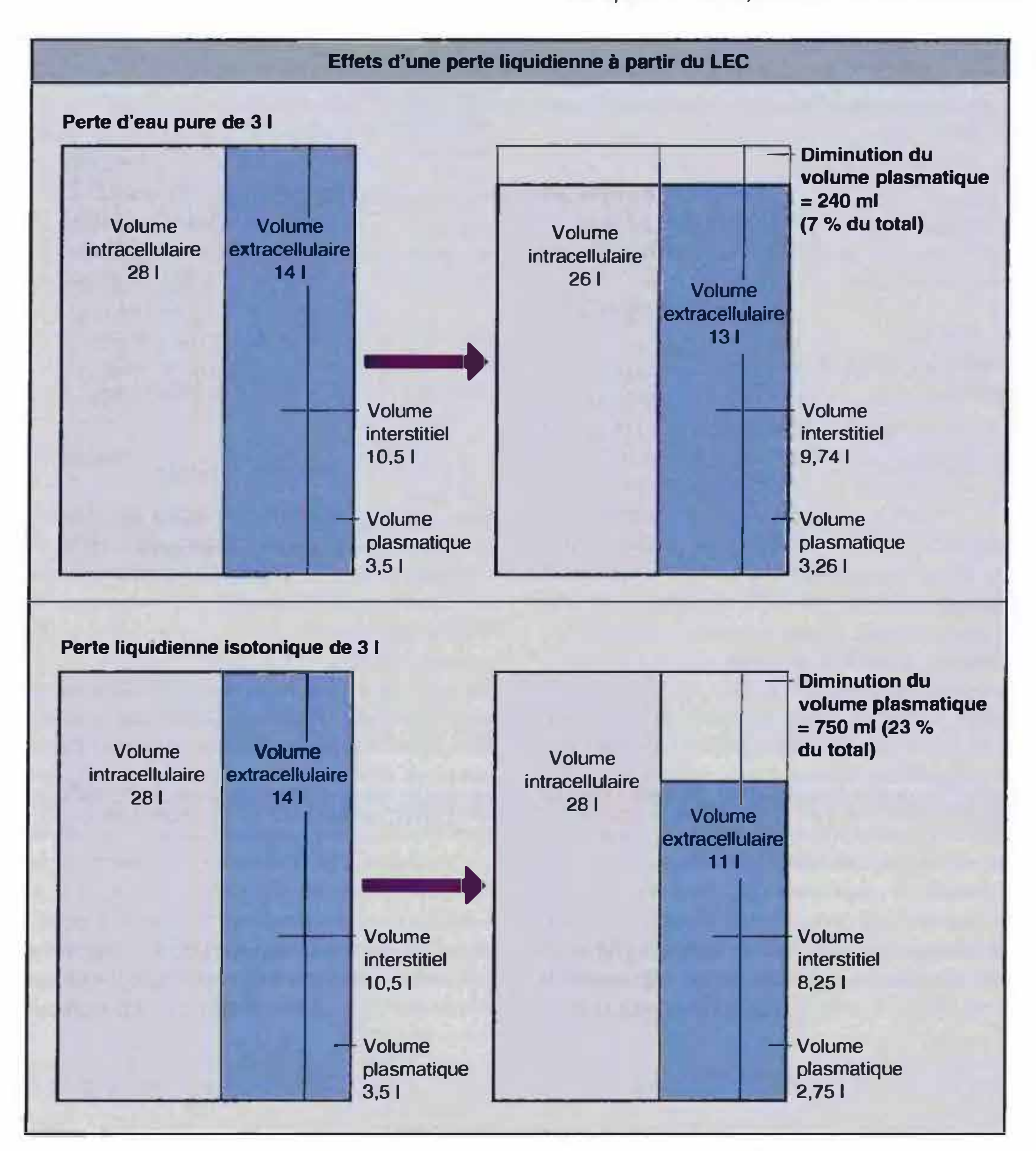


Figure 2.7. Comparaison des conséquences d'une perte d'eau et d'une perte liquidienne isotonique à partir du compartiment extracellulaire. Lorsque c'est seulement de l'eau qui est perdue du liquide extracellulaire (LEC), l'augmentation de l'osmolalité provoque un mouvement d'eau à partir du liquide intracellulaire (LIC), qui minimise la diminution du volume plasmatique. Quand un liquide isotonique est perdu du LEC, il n'y a pas de déséquilibre osmotique, il n'y a pas de mouvement d'eau à partir du LIC et la conséquence sur le volume plasmatique est, de ce fait, plus importante. De façon comparable, un excès de liquide isotonique reste dans le LEC, mais un excès d'eau est réparti dans le pool hydrique total, et la conséquence sur le LEC est donc moins importante.

de celui-ci sont habituellement présents et l'insuffisance circulatoire périphérique survient plus fréquemment que dans la déplétion hydrique. Les signes de déplétion hydrique et sodée sont comparés à la figure 2.9.

La concentration plasmatique du sodium peut donner une indication des quantités relatives d'eau et de sodium qui ont été perdues : le sodium plasmatique est normal si la perte liquidienne est isotonique et augmenté si la perte est hypotonique. En cas de déplétion sodée sévère, l'augmentation de la sécrétion de vasopressine, secondaire à l'hypovolémie résultante, peut entraîner une rétention d'eau ; le volume plasmatique est alors maintenu aux dépens de l'osmolalité et une hyponatrémie se met en place. De ce fait, la concentration plasmatique du sodium chez un patient en déplétion sodée peut être basse, normale ou élevée (figure 2.10).

Déplétion sodée	
Étiologies	**Signes cliniques**
Pertes excessives	**Symptômes**
Rénales :	Faiblesse
Phase diurétique de la « nécrose tubulaire aiguë »	Apathie
Prise de diurétiques	Étourdissement lié à la posture
Déficit en minéralocorticoïdes	Syncope
Perte sodée centrale	
Autres états de pertes sodées	
Cutanées :	
Transpiration abondante	**Signes**
Fibrose kystique (mucoviscidose)	Perte de poids
Dermite étendue	Reliés à la diminution de volume plasmatique :
Brûlures	Tachycardie
Intestinales :	Hypotension
Vomissements, diarrhées	Insuffisance circulatoire périphérique
Fistules	Oligurie
Iléus	Reliés à la diminution du liquide interstitiel :
Occlusion intestinale	Diminution de la pression intraoculaire
	Diminution du turgor cutané
Apports insuffisants	
Une déplétion sodée intervient lorsque les apports sont insuffisants pour compenser des pertes excessives ; une insuffisance d'apport isolée est rarement une cause de déplétion	

Figure 2.8 Étiologies et signes cliniques d'une déplétion sodée prédominante. Les signes cliniques sont dus à l'hypovolémie. L'oligurie se développe progressivement : elle est due primitivement à la diminution du DFG, plutôt qu'aux effets de la vasopressine. La soif est une manifestation tardive.

La prise en charge d'une déplétion sodée implique le traitement de la cause sous-jacente et, si nécessaire, la restauration du volume intravasculaire par administration d'un soluté isotonique (soluté « salé physiologique » [chlorure de sodium à 0,9 %] ou de nature colloïde [substituts du plasma ou albumine]) en perfusion intravei-

Signes cliniques et biologiques dans les déplétions sodée et hydrique

	Déplétion sodée	Déplétion hydrique
$[Na^+]$ plasmatique	Normale ou ↓	↑
Hématocrite	↑↑↑*	Normale ou modérément ↑
Volume du LEC	↓↓↓	Habituellement normal
[Urée] plasmatique	↑	Limite haute de la normale
Volume urinaire	↓	↓↓↓
Densité urinaire	↑	↑↑↑
Soif	Tardive	Précoce
Tachycardie hypotension	Précoces	Tardives

Figure 2.9 Signes cliniques et biologiques dans les déplétions sodée et hydrique.

Mécanismes de la déplétion sodée	Natrémie correspondante
Perte en sodium et en eau, avec perte hydrique prédominante, par exemple transpiration excessive	Augmentée
Perte isotonique en sodium et en eau, par exemple brûlures, hémorragies	Normale
Perte sodée avec rétention hydrique, par exemple traitement des déplétions sodées isotoniques par des liquides da perfusion pauvres en sodium	Diminuée

Figure 2.10. Valeurs de la natrémie dans diverses situations de déplétion sodée. La natrémie isolée est un mauvais indicateur du statut en sodium du LEC.

neuse. Cela peut être mis en place rapidement, mais en prenant garde à tout déficit associé en eau libre.

SURCHARGE HYDRIQUE ET SODÉE

Un excès d'eau et/ou de sodium peut résulter d'un défaut de l'excrétion normale ou d'une prise excessive. Cette dernière étiologie est souvent de nature iatrogène. Comme dans les syndromes de déplétion, la surcharge hydrique pure et la surcharge sodée avec rétention isotonique d'eau peuvent être considérées comme deux entités séparées bien que, en pratique, il y ait souvent un certain degré de croisement.

Surcharge hydrique

La surcharge hydrique est généralement en relation avec un défaut d'excrétion de l'eau (figure 2.11). Toutefois, la capacité limite d'excrétion hydrique d'un rein sain est d'environ 20 ml/min et, de temps en temps, une prise excessive suffit à elle seule à provoquer une intoxication par l'eau. Ce cas peut se rencontrer chez certains patients présentant des troubles psychiatriques. Une augmentation de la soif peut survenir lors de certaines pathologies organiques cérébrales (en particulier les traumatismes, et aussi après une chirurgie), bien qu'une diminution de la soif soit en fait plus fréquente. L'hyponatrémie est systématiquement associée à l'hyperhydratation. L'augmentation de la charge hydrique est partagée entre le LIC et le LEC.

Les signes cliniques de surcharge hydrique (figure 2.11) sont liés à l'hyperhydratation cérébrale, dont l'incidence et la sévérité dépendent du degré de surcharge et du délai de mise en place. Un patient présentant une concentration plasmatique de sodium à 120 mmol/l, chez qui la surcharge hydrique est survenue progressivement sur plusieurs jours, pourra être asymptomatique, alors qu'un autre, pour qui ce phénomène s'est développé de façon aiguë, montrera des signes sévères d'hyperhydratation.

La prise en charge d'une surcharge hydrique est discutée en même temps que celle d'une hyponatrémie page 26.

Surcharge sodée

La surcharge sodée peut être due à une prise excessive ou à une excrétion diminuée. Les signes cliniques correspondent primitivement à l'expansion de volume du LEC. Quand il s'agit d'une prise excessive (par exemple utilisation inappropriée d'un soluté salé hypertonique), le mouvement rapide d'eau à partir du compartiment intracellulaire peut également entraîner une déshydratation cérébrale. Lorsque la surcharge sodée est causée par une prise excessive, l'hypernatrémie est habituelle (voir cas clinique 2.5).

La surcharge sodée est due plus souvent à une altération de l'excrétion qu'à une prise excessive. La pathologie rénale représente un contexte étiologique relativement peu fréquent (figure 2.12). L'augmentation de la sécrétion des minéralocorticoïdes, due à une affection surrénalienne primaire, est également rare. La surcharge sodée est plus souvent en relation avec un hyperaldostéronisme secondaire. Ce cas se rencontre chez les patients qui, en dépit de manifestations cliniques évidentes d'expansion de volume du LEC (par exemple œdèmes périphériques), semblent avoir une diminution du volume circulant efficace, due, par

Surcharge hydrique	
Étiologies	**Signes cliniques**
Augmentation des apports	Perturbations comportementales
Potomanie (consommation compulsive d'eau)	Confusion
Réhydratation parentérale excessive	Maux de tête
Absorption d'eau au cours d'une irrigation de la vessie	Convulsions
Diminution de l'excrétion	Coma
Insuffisance rénale (sévère)	Contractions musculaires
Déficit en cortisol	Réflexe extenseur plantaire
Sécrétion inappropriée ou ectopique de vasopressine	
Médicaments :	
Stimulant la libération de vasopressine (voir figure 2.5)	
Potentialisant l'action de la vasopressine, par exemple le chlorpropamide	
Agonistes de la vasopressine, par exemple l'ocytocine	
Interférant avec les capacités de dilution rénales, par exemple les diurétiques	

Figure 2.11 Étiologies et signes cliniques d'une surcharge hydrique.

exemple, à une réduction des résistances vasculaires ou à une perturbation de la distribution normale du LEC entre les compartiments vasculaires et extravasculaires. Beaucoup de ces patients en surcharge sodée sont, paradoxalement, en hyponatrémie, ce qui suppose un déficit coexistant d'excrétion de l'eau libre. Cela est dû probablement en partie à une augmentation de la sécrétion de vasopressine, en réponse à la diminution du volume circulant efficace. De plus, la diminution du DFG et l'augmentation de la réabsorption tubulaire proximale du sodium qui en résulte provoquent une chute de la quantité de sodium et de chlorure délivrée aux anses de Henle et aux tubes contournés distaux. Ce phénomène diminue les capacités de dilution rénales, compromettant ainsi l'excrétion de l'eau.

La prise en charge d'une surcharge sodée doit être de nature causale, lorsque cela est possible. De plus, on peut utiliser des diurétiques pour promouvoir l'excrétion du sodium, et il faut également contrôler les entrées. La dialyse est parfois nécessaire si la fonction rénale est altérée, et peut être aussi indiquée occasionnellement dans les surcharges sodées aiguës en relation avec l'administration de solutés hypertoniques.

EXPLORATION BIOLOGIQUE DU STATUT EN EAU ET EN SODIUM

La concentration plasmatique du sodium dépend des quantités relatives d'eau et de sodium dans le plasma. Cependant, considérée isolément, elle ne fournit aucune information sur le contenu en sodium du LEC. Elle peut être augmentée, normale ou abaissée, aussi bien dans les états de surcharge que de déplétion sodée, par rapport à la quantité d'eau dans le LEC.

La concentration plasmatique du sodium, ou natrémie, est l'un des paramètres les plus mesurés au laboratoire de biochimie clinique (en grande partie pour des raisons historiques), mais les véritables indications de ce dosage sont rares et les résultats sont très souvent mal interprétés. La natrémie devrait être mesurée dans les indications suivantes :

- chez les patients présentant une déshydratation ou une perte liquidienne excessive, afin de guider la réhydratation ;
- chez les patients sous réhydratation intraveineuse, incapables de signaler la sensation de soif ou d'y répondre (par exemple, les comateux, les enfants et les personnes âgées) ;
- chez les patients présentant un état de confusion inexpliqué, un comportement anormal ou des signes d'hyperexcitabilité nerveuse.

Dans l'évaluation du statut hydrique et sodé d'un patient, certaines données cliniques, comme la mesure de la pression veineuse centrale, de la répartition de l'eau ou du poids corporel, peuvent fournir des informations essentielles. Une augmentation de la concentration des protéines plasmatiques et de l'hématocrite suggère une hémoconcentration. D'autres résultats anormaux peuvent orienter vers des situations particulières ; par exemple une hyperkaliémie chez un patient en hyponatrémie, présentant des manifestations cliniques de déplétion sodée, oriente vers une insuffisance surrénalienne.

Surcharge sodée	
Étiologies	**Signes cliniques**
Augmentation des apports	Œdème périphérique
Administration parentérale excessive	Dyspnée
Émétiques salés	Œdème pulmonaire
	Congestion veineuse
Diminution de l'excrétion	Hypertension
Diminution de la filtration glomérulaire :	Épanchements
Insuffisance rénale aiguë et chronique	Prise de poids
Augmentation de la réabsorption tubulaire :	
Surcharge primaire en minéralocorticoïdes :	
Syndrome de Cushing	
Syndrome de Conn	
Surcharge secondaire en minéralocorticoïdes :	
Insuffisance cardiaque congestive	
Syndrome néphrotique	
Cirrhose hépatique avec ascite	
Sténose artérielle rénale	

Figure 2.12 Étiologies et signes cliniques d'une surcharge sodée prédominante.

L'analyse urinaire peut donner des informations intéressantes, mais les résultats peuvent être trompeurs. Il faut établir si le volume et la composition de l'urine sont physiologiquement compatibles avec le statut en eau et en sodium du patient. Si ce n'est pas le cas, il faut en trouver la raison. Par exemple, une excrétion urinaire de sodium abaissée est une réponse inadaptée chez un patient en hyponatrémie présentant une déplétion sodée. Chez ce patient, la natriurèse observée suppose soit une insuffisance de sécrétion de l'aldostérone, soit une incapacité du rein de répondre à cette hormone (voir cas clinique 2.1).

Dosage du sodium

La concentration du sodium est traditionnellement mesurée par photométrie de flamme, qui détermine le nombre d'atomes de sodium dans un volume défini de solution. Le sodium est aujourd'hui plus fréquemment dosé par électrodes sélectives, qui évaluent l'activité du sodium, c'est-à-dire le nombre d'atomes qui se comportent comme de véritables ions dans un volume défini d'eau.

Dans la plupart des situations, les deux techniques donnent des résultats qui, dans un objectif de pratique clinique, sont semblables. Toutefois, comme l'activité correspond à une mesure du sodium dans la fraction hydrique du plasma (normalement 93 % du volume), on peut observer des différences significatives entre l'activité et la concentration si la fraction hydrique du plasma est diminuée, comme dans les cas d'hyperlipidémies ou d'hyperprotéinémies sévères. La concentration du sodium, mesurée par photométrie de flamme en millimoles par litre de plasma, sera inférieure à celle résultant de l'activité. En effet, bien que la concentration du sodium dans l'eau plasmatique soit inchangée, il y a moins d'eau et donc moins de sodium dans un [illegible] donné de plasma. Les analyseurs à électrodes sélectives effectuant une dilution du plasma avant dosage peuvent aussi donner des résultats faussement abaissés. Cet artéfact, connu sous le nom de pseudohyponatrémie, se rencontre seulement dans les hyperlipidémies sévères, lorsque le plasma est habituellement trouble à l'œil nu (voir cas clinique 14.2), et dans les cas de fortes augmentations des protéines totales, en relation avec la présence d'une immunoglobuline monoclonale. Si l'on suspecte une telle situation, il faut mesurer l'osmolalité plasmatique : c'est en effet l'osmolalité qui est régulée au niveau hypothalamique, par la libération de vasopressine. L'osmolalité plasmatique est en principe normale chez un patient présentant une pseudohyponatrémie.

Mesure de l'osmolalité

Étant donné que c'est l'osmolalité, plutôt que la concentration du sodium, qui est contrôlée par l'hypothalamus, il serait logique de mesurer l'osmolalité plasmatique plutôt que la natrémie. La mesure de l'osmolalité est toutefois moins précise que celle du sodium, et elle n'est pas facilement automatisable. Elle demeure cependant utile dans certaines circonstances.

Cas clinique 2.1

Une femme âgée de 50 ans, souffrant depuis longtemps de pathologie rhumatismale, se plaint d'épisodes d'évanouissement faisant suite à des crises de gastro-entérites et, à l'examen, présente une hypotension orthostatique.

Bilan

Sérum :	Sodium	118 mmol/l
	Potassium	3,9 mmol/l
	Urée	9,1 mmol/l

Test court au synacthène® : réponse du cortisol à l'ACTH normale

Aldostérone plasmatique (en position allongée) 720 pmol/l

Excrétion urinaire du sodium 118 mmol/24 h

Commentaires

L'hypotension orthostatique peut être due à l'hypovolémie, à la neuropathie autonome ou à des médicaments hypotenseurs. Cette patiente n'est pas sous traitement hypotenseur et il n'y a pas de contexte de neuropathie. L'hyponatrémie, associée à une augmentation modérée de l'urée, est compatible avec une déplétion sodée entraînant une hypovolémie. Le test au synacthène® est normal, excluant de ce fait une insuffisance surrénalienne, et l'aldostérone est augmentée, comme elle doit l'être. L'excrétion urinaire sodée de la patiente est excessive : bien que les entrées n'aient pas été évaluées, une fonction rénale normale devrait entraîner une rétention de sodium chez une patiente déplétée en sodium, en hypovolémie.

Il est conclu que la patiente présente une perte sodée d'origine rénale, dans la mesure où le rein ne répond pas au stimulus physiologique normal de rétention du sodium. Elle est symptomatique seulement en cas de diarrhées ou de vomissements, qui entraînent des pertes liquidiennes supplémentaires. Cela a été confirmé par la suite par l'étude de la balance du sodium, et la découverte d'une nécrose papillaire rénale, complication occasionnelle de certains traitements analgésiques, affectant principalement la fonction tubulaire rénale.

La mesure de l'osmolalité peut contribuer à l'interprétation d'une natrémie abaissée et elle est nécessaire dans les épreuves de restriction hydrique. Elle est également utile dans l'exploration des patients suspectés d'avoir ingéré des substances comme l'éthanol ou l'éthylène glycol (voir cas clinique 19.3) car, si cela est avéré, il y a une augmentation de l'osmolalité. Cela peut être révélé par la comparaison de l'osmolalité mesurée à la valeur approchée attendue, calculée à partir de la formule suivante :

$$\text{Osmolarité} = 2 \times [Na^+] + [\text{urée}] + [\text{glucose}]$$

où toutes les concentrations mesurées sont exprimées en mmol/l.

L'osmolalité mesurée et l'osmolarité calculée sont normalement très proches. Il peut y avoir des différences significatives (un « trou osmolaire ») en présence de substances anormales, osmotiquement actives, dans le plasma (comme dans les intoxications) et lorsque la fraction hydrique du plasma est réduite, par exemple dans les hyperlipidémies ou les hyperprotéinémies sévères.

Dosage de la fraction anionique

Une modification de la concentration plasmatique du sodium peut s'accompagner d'une modification équivalente de la concentration anionique. Les principaux anions du LEC sont les chlorures et les bicarbonates. On mesure souvent les bicarbonates (au sens strict du terme, le dioxyde de carbone total) parce qu'ils reflètent la capacité tampon extracellulaire (notez que pour obtenir un résultat exact, ce dosage doit être réalisé sur un échantillon fraîchement prélevé, en raison de la perte de dioxyde de carbone dans le milieu ambiant), mais le dosage des chlorures plasmatiques apporte rarement plus d'information que celui du sodium seul, de sorte que l'on pourrait facilement s'en passer en routine. Cependant, il peut être utile dans le diagnostic des acidoses métaboliques et dans les quelques rares situations de déplétion en chlorures.

HYPONATRÉMIE

Il est fréquent de trouver une concentration plasmatique du sodium modérément abaissée. La concentration moyenne des patients hospitalisés est environ 5 mmol/l plus basse que celle des contrôles sains. On rencontre une hyponatrémie modérée dans une grande variété de pathologies, et l'origine est le plus souvent multifactorielle (voir « *Sick cell syndrome* [hyponatrémie de redistribution] », p. 27). Il s'agit essentiellement d'un phénomène secondaire qui reflète simplement la présence de la maladie ; le traitement doit viser la cause sous-jacente et non l'hyponatrémie. L'hyponatrémie sévère nécessite parfois par elle-même un traitement propre, mais le plus souvent seulement lorsqu'elle est associée à des signes cliniques d'intoxication par l'eau (voir figure 2.11).

Origines

Nous avons insisté sur le fait que la concentration plasmatique du sodium dépend des quantités relatives de sodium et d'eau dans le plasma, de sorte qu'une concentration abaissée ne reflète pas obligatoirement une déplétion sodée. En effet, il y a plus fréquemment une altération de l'homéostasie de l'eau, qui provoque une rétention hydrique et donc une dilution du sodium. L'un des trois mécanismes suivants est généralement à l'origine du développement et du maintien d'une hyponatrémie, bien que, sur le plan individuel, plusieurs facteurs puissent être impliqués. Ces trois mécanismes sont :

- la déplétion en sodium (hyponatrémie hypovolémique) ;
- l'excès d'eau (hyponatrémie normovolémique) ;
- l'excès d'eau et de sodium (hyponatrémie hypervolémique).

Déplétion en sodium

Le sodium n'est jamais éliminé sans une excrétion parallèle d'eau, et une perte isotonique ou hypotonique n'entraîne généralement pas de diminution de la natrémie. Toutefois, une hyponatrémie peut survenir chez des patients déplétés en sodium, et peut être due à une supplémentation liquidienne inadaptée (par exemple insuffisante en sodium) ou, dans les déplétions sévères, au stimulus hypotonique de la sécrétion de vasopressine, qui passe outre le contrôle osmolaire et permet une rétention d'eau aux dépens d'une diminution de l'osmolalité. Un exemple d'insuffisance surrénalienne avec une hyponatrémie résultant d'une déplétion sodée est présenté dans le cas clinique 8.1.

Il faut bien noter que, chez les patients présentant une hyponatrémie due à une déplétion sodée, on retrouve les signes cliniques de déplétion (voir figure 2.8). À moins que la perte sodée ne soit d'origine rénale, l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone entraîne une rétention rénale maximale de sodium et la concentration urinaire du sodium s'abaisse (généralement < 20 mmol/l). Cet élément a une grande valeur diagnostique pour affirmer si l'hyponatrémie est due à une déplétion sodée.

La prise en charge d'une hyponatrémie associée à une déplétion sodée suppose le traitement de la cause sous-jacente, et un apport liquidien approprié (par exemple sérum physiologique ou substituts du plasma).

La concentration plasmatique du sodium est généralement normale chez les patients traités par diurétiques, mais ces principes actifs ont des effets complexes sur l'homéostasie du sodium et de l'eau. Bien que tendant primitivement à entraîner une déplétion sodée, le blocage de la réabsorption du sodium dans le segment de

Cas clinique 2.2

Un prélèvement sanguin, destiné au laboratoire de biochimie, est effectué chez un homme ayant subi une chirurgie abdominale lourde 36 h auparavant.

Bilan

Sérum :	Sodium	127 mmol/l
	Urée	4,0 mmol/l

Potassium et bicarbonates sont normaux. Le patient est conscient et ne paraît ni déshydraté, ni en surcharge hydrique.

Commentaires

L'hyponatrémie est très fréquente en phase postopératoire, chez des patients en réhydratation intraveineuse. Elle est généralement le reflet d'une administration excessive de solutés hypotoniques (glucose à 5 % ou « glucosé–salé ») à un moment où la capacité de l'organisme d'éliminer l'eau est diminuée, en partie du fait de la réponse métabolique normale au choc opératoire. Elle peut être due aussi en partie au *sick cell syndrome*. Si, comme c'est habituellement le cas, il n'y a pas de signes cliniques d'hyperhydratation, la seule chose à faire est d'ajuster le débit de perfusion. Ce patient a reçu un total de 3,5 l de soluté glucosé–salé depuis son opération et l'examen de l'équilibre hydroélectrolytique montre qu'il a une balance positive de 2 l.

dilution cortical du néphron peut empêcher l'excrétion d'eau libre. Ce phénomène, probablement exacerbé par l'effet de la sécrétion de vasopressine secondaire à l'hypovolémie et l'augmentation de la prise d'eau due à la soif, peut déterminer une hyponatrémie (en principe modérée). À l'exception du contexte hospitalier, les traitements par diurétiques sont la cause la plus fréquente d'hyponatrémie hypovolémique.

La perte sodée d'origine centrale est une étiologie nouvellement identifiée de déplétion sodée et d'hyponatrémie. Dans la mesure où elle survient de façon caractéristique chez des patients ayant subi un traumatisme crânien ou bien après neurochirurgie, l'hyponatrémie peut être étiquetée à tort comme la conséquence d'un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH, voir plus loin). Cependant, contrairement au SIADH, la perte sodée d'origine centrale s'accompagne typiquement de signes cliniques et biochimiques d'hypovolémie, et il y a souvent une diurèse marquée. Cette distinction est vitale, car la prise en charge des deux affections est tout à fait différente : les patients présentant une perte sodée d'origine centrale ont besoin de perfusions de solutés salés isotoniques, souvent en grandes quantités. Le SIADH est traité par restriction hydrique ou, dans les cas sévères, par des solutés salés hypertoniques (voir p. 26). L'origine de la perte sodée est supposée être la libération de peptides natriurétiques par le cerveau.

Excès d'eau

L'excès d'eau entraîne une hyponatrémie de dilution, avec diminution de l'osmolalité plasmatique. Il peut survenir primitivement, de façon aiguë, à la suite d'une consommation excessive d'eau, mais cette situation est rare. Les reins normaux sont capables d'excréter 1 l d'eau par heure ; l'intoxication par l'eau et l'hyponatrémie se voient donc seulement lorsque de très grandes quantités sont absorbées rapidement, comme chez certains malades psychiatriques ou chez les gros buveurs de bière. Le plus souvent, le développement aigu de la surcharge hydrique et de l'hyponatrémie est dû à l'association de la prise excessive d'un liquide hypotonique et de l'altération de la diurèse.

Comme en situation physiologique, l'osmolalité est strictement contrôlée, la persistance d'une hyponatrémie de dilution suppose soit une altération de la diurèse, qui peut être due à une sécrétion continue (et inappropriée) de vasopressine, soit une altération de la fonction rénale de dilution.

Le diagnostic de SIADH est souvent posé de façon un peu hâtive, sans considération véritable des autres causes possibles d'hyponatrémie. Le diagnostic repose généralement sur les données cliniques et d'autres résultats biologiques. Il est essentiel de mesurer les osmolalités urinaire et plasmatique : il existe une hypo-osmolalité plasmatique, associée à une élévation inappropriée de l'osmolalité urinaire, pas systématiquement supérieure à l'osmolalité plasmatique mais toujours supérieure à 50 mosmol/kg. L'œdème n'est pas une manifestation du SIADH : l'eau en excès est partagée entre le LIC et le LEC, et l'impact sur le volume du LEC est insuffisant pour provoquer des œdèmes. Le dosage de la vasopressine contribue rarement au diagnostic différentiel : on trouve des valeurs élevées chez la majorité des patients présentant une hyponatrémie, quelle qu'en soit l'origine.

Il y a sans aucun doute plusieurs types de SIADH. La sécrétion de l'hormone peut être de nature tumorale (production ectopique), mais beaucoup d'autres situations (figure 2.13) correspondent aussi aux critères de SIADH. Dans certaines d'entre elles, il y a un stimulus inapproprié de sécrétion de vasopressine, comme la stimulation des volorécepteurs au cours de la ventilation artificielle, et dans d'autres un dérèglement de l'osmostat, de sorte que l'osmolalité est encore contrôlée, mais à

Cas clinique 2.3

Un homme âgé est hospitalisé dans un état de confusion aiguë. On ne dispose pas de ses antécédents mais les traces de nicotine sur ses doigts indiquent qu'il est un très gros fumeur. L'examen clinique montre des doigts hippocratiques et des signes d'épanchement pleural du côté droit, sans autre anomalie évidente. Il n'a jamais présenté de déshydratation ou d'œdème.

Bilan

Sérum :	Sodium	114 mmol/l
	Potassium	3,6 mmol/l
	Bicarbonate	22 mmol/l
	Urée	2,5 mmol/l
	Glucose	4,0 mmol/l
	Protéines totales	48 g/l
	Osmolalité	236 mosmol/kg
Urine :	Osmolalité	350 mosmol/kg
	Sodium	50 mmol/l

Une radiographie du thorax confirme la présence de l'épanchement et révèle la présence d'une masse suspecte dans la partie inférieure droite, présentant un aspect caractéristique de carcinome.

Commentaires

Il y a une hyponatrémie sévère. Le patient n'a pas de manifestation clinique de déshydratation, et la protidémie et l'urémie abaissées suggèrent qu'il s'agit d'une hyponatrémie de dilution. L'osmolalité mesurée est égale à l'osmolarité calculée, argument contre la présence d'une substance additionnelle dans le plasma. La réponse physiologique normale devrait correspondre à une inhibition de la sécrétion de vasopressine, déterminant la production d'une urine diluée. Cependant, dans ce cas, l'urine est anormalement concentrée par rapport au sérum, suggérant une sécrétion de vasopressine continue. La radiographie thoracique donne l'étiologie probable : une sécrétion ectopique de vasopressine par un carcinome bronchique, soit un exemple de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). Les éléments diagnostiques du SIADH sont :

- hyponatrémie
- diminution de l'osmolalité plasmatique
- urine anormalement concentrée
- natriurèse continue (> 20 mmol/l)
- aucun signe clinique de déplétion ou de surcharge liquidienne
- fonction rénale normale
- fonction surrénalienne normale
- existence d'une réponse biochimique et clinique à la restriction hydrique.

Dans le SIADH, il y a une natriurèse continue, en dépit d'une natrémie abaissée, parce que le volume plasmatique est maintenu grâce à la rétention hydrique, et il n'y a par conséquent aucun stimulus hypovolémique de sécrétion d'aldostérone. L'association d'une hyponatrémie et d'une natriurèse peut aussi se rencontrer dans l'insuffisance surrénalienne et dans certaines pathologies rénales, et il faut donc exclure ces étiologies potentielles avant de poser un diagnostic de SIADH.

Il faut toujours envisager un syndrome d'intoxication par l'eau devant un état confusionnel, particulièrement chez la personne âgée, et il s'agit de l'une des rares situations dans lesquelles le dosage en urgence de la natrémie est véritablement indiqué.

un seuil plus bas, correspondant à un réajustement du seuil de libération de la vasopressine. La diminution du contenu intracellulaire en solutés organiques (« osmolytes ») peut correspondre à l'un des mécanismes de dérèglement de l'osmostat.

On a décrit des cas dans lesquels, lorsque l'osmolalité chute, la suppression de la sécrétion de vasopressine est incomplète (« échappement » de la vasopressine), et d'autres dans lesquels la production de vasopressine est entièrement normale et l'action antidiurétique supposée refléter une réponse anormale à l'hormone. Enfin, certains principes actifs stimulent la libération de vasopressine (voir figure 2.5) ou présentent une action « vasopressine-like » sur les reins. Il est donc évident qu'une sécrétion inappropriée de l'hormone n'est pas systématiquement présente chez les patients répondant aux critères diagnostiques de SIADH, et de ce fait, le terme « syndrome d'antidiurèse inappropriée » devrait être préféré.

Le traitement logique d'une hyponatrémie de dilution est la restriction hydrique, à un niveau inférieur à celui nécessaire pour maintenir la balance de l'eau, par exemple 400 ml/24 h. Dans les hyponatrémies de dilution chroniques et modérées ([Na^+] 125–130 mmol/l), les patients sont généralement asymptomatiques, et un tel degré de restriction hydrique constitue en principe un traitement suffisant ; si les patients présentent des signes cliniques d'intoxication par l'eau (voir figure 2.11), plus probables en cas d'hyponatrémie sévère, ou si la concentration du sodium a chuté rapidement, une intervention urgente peut se révéler nécessaire. La restriction hydrique est déplaisante et difficile à appliquer dans les situations chroniques. La déméclocycline, un médicament qui antagonise l'action de la vasopressine sur les tubes collecteurs rénaux, est largement utilisée dans cette indication, mais elle peut entraîner une photosensibilité et elle est potentiellement néphrotoxique. D'autres antagonistes peptidiques de la vasopressine sont à l'essai.

Situations cliniques associées au SIADH

Sécrétion ectopique
Carcinomes bronchiques
Autres tumeurs, par exemple thymus et prostate

Sécrétion inappropriée
Pathologies pulmonaires :
- Pneumonie
- Tuberculose
- Pression positive en ventilation mécanique

Pathologies cérébrales :
- Traumatismes crâniens
- Encéphalites
- Tumeurs
- Anévrismes

Situations diverses :
- Douleurs, par exemple postopératoires
- Porphyrie aiguë intermittente
- Syndrome de Guillain-Barré
- Hypothyroïdie
- Médicaments, par exemple hypnotiques, chlorpropamide, carbamazépine, ocytocine et alcaloïdes de la pervenche

Figure 2.13 Situations cliniques associées au syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

Si les patients sont symptomatiques, il faut corriger en urgence l'hyponatrémie. Un soluté salé hypertonique (3 %) est perfusé à un débit suffisant pour augmenter initialement la natrémie de 1 mmol/l par heure, sans dépasser 12 mmol/l sur 24 h. Paradoxalement, prescrire en parallèle un diurétique de l'anse peut être bénéfique : il permet de réduire l'augmentation de volume modérée du LEC et stimule la rétention de sodium au niveau tubulaire distal. Une évaluation clinique régulière et des dosages itératifs de sodium plasmatique sont essentiels. La perfusion doit être arrêtée dès que les patients deviennent asymptomatiques, sans prendre en considération la natrémie. Dans l'hyponatrémie de dilution chronique, une correction trop rapide de la natrémie risque de provoquer une démyélinisation osmotique centrale, syndrome neurologique caractérisé par une tétraplégie spastique, une pseudoparalysie bulbaire et des perturbations cognitives. Le pronostic est extrêmement réservé.

Excès d'eau et de sodium

C'est une cause fréquente d'hyponatrémie. Il est à l'origine de l'hyponatrémie rencontrée dans l'insuffisance cardiaque congestive, dans les états d'hypoprotéinémie et dans quelques cas d'insuffisance rénale. Le mécanisme correspondant est abordé page 21.

L'existence d'un excès de sodium est attestée par les signes d'augmentation de volume du LEC (par exemple les œdèmes périphériques). Le traitement logique de ces patients s'intéresse d'abord à la cause sous-jacente, et à l'élimination de l'excès de sodium et d'eau (par exemple par des diurétiques). Malgré l'hyponatrémie, on ne doit pas donner de solution salée car il y a toujours une surcharge sodée.

Autres causes d'hyponatrémie

Une *diminution de la fraction aqueuse du plasma* peut survenir dans les hyperprotéinémies et les hyperlipidémies sévères ; voir page 23.

L'*addition au plasma d'un soluté restant dans le LEC* tend à augmenter l'osmolalité du LEC. De façon aiguë, on détermine ainsi un mouvement d'eau du LIC vers le LEC, qui abaisse la concentration en sodium du LEC, et une stimulation de la sécrétion de vasopressine, conduisant à une rétention d'eau. L'augmentation de volume du LEC qui en résulte inhibe la sécrétion d'aldostérone, entraînant la natriurèse.

Il n'y a pas de mouvement d'eau du LIC vers le LEC dans le syndrome urémique. Dans l'insuffisance rénale, la cinétique d'élévation de la concentration plasmatique de l'urée est lente, ce qui permet à l'urée de s'équilibrer entre le LEC et le LIC, et donc d'éviter tout déséquilibre osmotique.

Une *diminution de la charge négative totale des protéines plasmatiques*, qui contribue au trou anionique, peut entraîner un mouvement de sodium à partir du plasma. Ce phénomène est inhabituel, mais peut contribuer au développement de l'hyponatrémie dans l'hypoalbuminémie sévère et dans les gammapathies monoclonales, si la protéine monoclonale est chargée positivement.

Sick cell syndrome (hyponatrémie de redistribution)

L'hyponatrémie est souvent observée chez des patients atteints d'une affection aiguë ou chronique quelconque, sans cause évidente. Le terme *sick cell syndrome* est utilisé pour décrire ce phénomène, que l'on attribue à une augmentation de la perméabilité des membranes cellulaires au sodium, avec ou sans diminution de l'activité de la pompe à sodium. Toutefois, tout passage transmembranaire du sodium devrait être accompagné d'un mouvement iso-osmotique d'eau, qui ne devrait pas affecter la concentration plasmatique du sodium, bien qu'il soit possible que le sodium se lie à des macromolécules intracellulaires, annulant ainsi son effet sur l'osmolalité.

Certains patients peuvent présenter divers degrés d'augmentation de la sécrétion de vasopressine, liés au stress, ou une autre cause de SIADH. Le réajustement de l'osmostat, dû par exemple à une déplétion en solutés organiques intracellulaires, peut être aussi un facteur favorisant.

En pratique, toutefois, le mécanisme de l'hyponatrémie du *sick cell syndrome* est relativement peu important. L'hyponatrémie n'est que le reflet de la cause sous-jacente, et c'est celle-ci qui doit être traitée, et non l'hyponatrémie.

Cas clinique 2.4

Une patiente, diabétique insulinodépendante, se réveille avec des sensations d'hypoglycémie et boit deux verres d'une boisson riche en glucides, qui fait disparaître les symptômes. Elle a un rendez-vous à l'hôpital le matin-même et s'inquiète de l'éventualité d'une nouvelle crise hypoglycémique pendant qu'elle est au volant ; elle décide de ne pas réaliser son injection habituelle d'insuline. Elle se sent assez bien jusqu'à l'arrivée à l'hôpital. Une prise de sang est réalisée et adressée au laboratoire de biochimie.

Bilan

Sang :	Glucose	28 mmol/l
Sérum :	Sodium	126 mmol/l
	Osmolalité	290 mosmol/kg

Les concentrations en urée, potassium et bicarbonate sont normales.

Commentaires

Il s'agit d'une hyponatrémie de dilution. Elle résulte d'un mouvement d'eau du LIC vers le LEC, afin de maintenir l'isotonicité alors que la concentration en glucose plasmatique augmente. Pendant cette courte période, il n'y a pas de diurèse osmotique significative et donc pas de déshydratation.

Une hyponatrémie survient pour la même raison lorsqu'on administre du glucose par voie intraveineuse, à un débit plus important que les capacités du métabolisme, comme lors d'une nutrition parentérale. Elle peut également survenir après une perfusion de mannitol. Le mannitol est administré aux patients présentant un œdème cérébral, afin de réduire le contenu en eau intracellulaire, et il est aussi utilisé pour réaliser une diurèse osmotique.

Exploration d'une hyponatrémie

Il ressort des paragraphes précédents que, dans de nombreux cas, l'origine de l'hyponatrémie est identifiée sur la base de critères cliniques et que des explorations complémentaires n'apportent souvent rien de plus à la prise en charge des patients. Même dans certaines situations apparemment complexes, une évaluation clinique attentive et l'étude de l'équilibre hydroélectrolytique permettent souvent de définir le ou les mécanismes sous-jacents, et donc d'orienter le diagnostic.

Comme nous l'avons mentionné, l'hyponatrémie due à une déplétion sodée peut être accompagnée de signes physiques de diminution de volume du LEC, alors que celui-ci est normal chez les patients présentant une surcharge hydrique et que, dans le cas d'un excès d'eau et de sodium, les signes observés correspondent à une expansion du LEC.

Un algorithme de diagnostic des hyponatrémies est donné à la figure 2.14. Les causes d'hyponatrémie les plus fréquentes sont mentionnées à la figure 2.15 et quelques explorations à visée étiologique à la figure 2.16.

Cas clinique 2.5

Un enfant de sexe masculin, âgé de 15 semaines, est admis à l'hôpital pour exploration de diarrhées chroniques. Il s'est bien porté jusqu'à l'âge de 8 semaines, puis le premier épisode de diarrhée est survenu. Depuis, il a eu plusieurs épisodes successifs, il a perdu du poids et, à l'admission, il est déshydraté.

Bilan

Sérum :	Sodium	167 mmol/l
	Potassium	4,9 mmol/l
	Urée	2,6 mmol/l
Urine :	Sodium	310 mmol/l

Commentaires

L'hypernatrémie est un signe de perte liquidienne hypotonique, comme dans les diarrhées, bien qu'en cas de diarrhées chroniques, l'hyponatrémie soit plus fréquente, en relation avec la perte de sodium. Dans la déshydratation, toutefois, le rein doit préserver le sodium. Dans ce cas, l'association d'une forte excrétion sodée urinaire et d'une hypernatrémie suggère une surcharge en sel. Une chromatographie réalisée sur les matières fécales révèle la présence d'un sucre anormal, qui s'avère être du lactulose. Le lactulose est un laxatif osmotique, non absorbé. Une enquête minutieuse confirme que la mère de l'enfant ajoute du sel et du lactulose à son alimentation. On ne l'autorise pas à rester près de l'enfant, et les diarrhées, ainsi que les perturbations hydroélectrolytiques, disparaissent rapidement. Il s'agit d'un cas de syndrome de Münchhausen, provoqué par un proche.

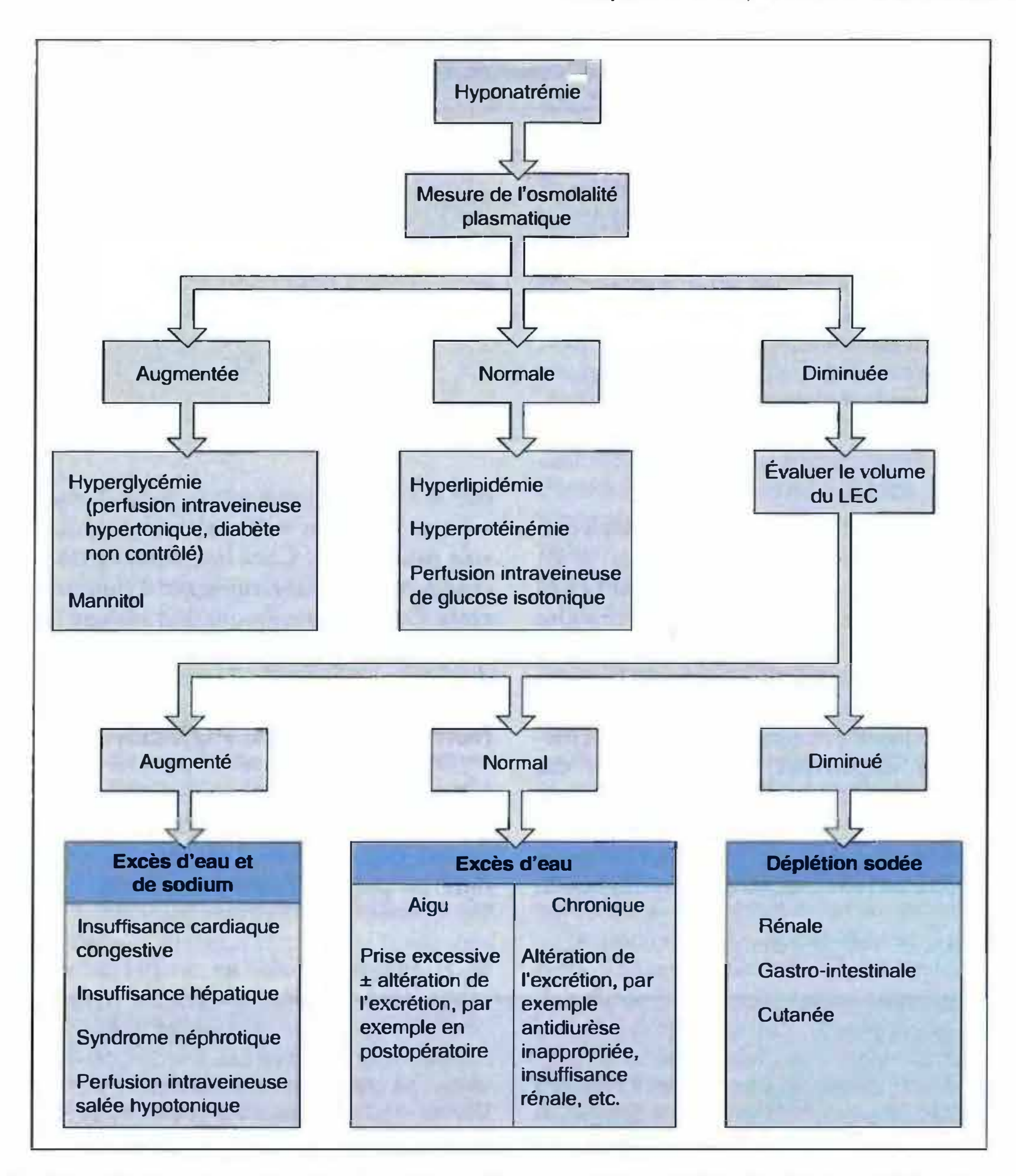


Figure 2.14 Algorithme simple de diagnostic d'une hyponatrémie. En pratique, l'hyponatrémie est souvent multifactorielle, mais une cause peut être prédominante et déterminer les signes cliniques.

Il faut bien noter que la compréhension des mécanismes physiopathologiques est essentielle pour une interprétation correcte des résultats.

Prise en charge d'une hyponatrémie

L'hyponatrémie est par essence la manifestation d'un désordre affectant l'homéostasie de l'eau et/ou du sodium. Comme nous l'avons discuté, le traitement de la pathologie sous-jacente est parfois associé à des mesures spécifiques permettant de rétablir la balance de l'eau et du sodium. Celles-ci varient en fonction du mécanisme de l'hyponatrémie et il est donc essentiel de trouver la cause et de comprendre les mécanismes physiopathologiques. Si des symptômes d'intoxication par l'eau sont présents, des mesures urgentes (mais réfléchies) se révèlent nécessaires.

HYPERNATRÉMIE

L'hypernatrémie est beaucoup moins fréquente que l'hyponatrémie, mais elle est plus souvent significative sur le

Quelques causes fréquentes d'hyponatrémie		
Causes	**Mécanismes**	**Volume du LEC**
Solutés intraveineux inappropriés	Excès d'eau	Normal ou augmenté
Médicaments diurétiques	Déplétion sodée et rétention hydrique (voir le texte)	Diminué
Non spécifique (*sick cell syndrome*)	Voir le texte	Normal
Insuffisance cardiaque congestive et états hypoprotéinémiques	Rétention de sodium et d'eau	Augmenté
Carcinome bronchique	Excès d'eau	Normal
Hyperglycemie, nutrition parentérale	Redistribution isotonique	Normal

Figure 2.15 Quelques causes fréquentes d'hyponatrémie.

plan clinique. Les causes possibles incluent la déplétion hydrique pure, la déplétion combinée en eau et en sodium, avec une perte d'eau prédominante, ou l'excès de sodium ; de toutes ces étiologies, la surcharge sodée est la moins fréquente.

Dans la plupart des cas d'hypernatrémie, l'origine est évidente et déduite à partir de l'histoire du patient et de l'observation clinique. Le diabète insipide représente une étiologie importante et l'exploration des patients suspectés de cette pathologie est envisagée au chapitre 7.

Sans considération de l'origine, l'hypernatrémie doit être traitée par administration de solutés hypotoniques, comme l'eau (par voie orale) ou le glucose à 5 % (par voie parentérale). Chez les patients présentant une surcharge sodée, il faut envisager d'éliminer le sodium en excès. Comme nous l'avons déjà souligné, il est important de ne pas corriger trop rapidement une hypernatrémie due à une déplétion hydrique.

HOMÉOSTASIE DU POTASSIUM

La balance du potassium extracellulaire est contrôlée primitivement par les reins et, à un moindre degré, par le tractus gastro-intestinal. Au niveau rénal, le potassium filtré est presque entièrement réabsorbé dans les tubes

Cas clinique 2.6

Après une intervention chirurgicale pour de graves blessures abdominales reçues lors d'un combat à l'arme blanche, un jeune homme est placé sous nutrition parentérale et ventilation artificielle. Le 5e jour après l'opération, les résultats du bilan biochimique, qui étaient normaux la veille, sont les suivants :

Bilan

Sérum :	Sodium	150 mmol/l
	Potassium	4,2 mmol/l
	Urée	10,2 mmol/l
	Glucose	25 mmol/l

Durant les dernières 24 h, il est devenu fiévreux et les hémocultures réalisées se sont révélées positives. Sa prise liquidienne a été de 3000 ml, son débit urinaire, stable, de 90–100 ml/h et 300 ml de liquide ont été aspirés par sonde nasogastrique. La prise de sodium a été de 70 mmol.

Commentaires

La prise de sodium n'est pas excessive ; la déplétion hydrique est plus vraisemblablement la cause de l'hypernatrémie. Sa prise liquidienne *nette* est seulement de 400 ml. Elle est insuffisante pour compenser les pertes insensibles, qui ont été majorées par la fièvre et peut-être par la ventilation. Le débit urinaire n'a pas diminué et il y a donc eu aussi une perte d'eau rénale excessive. Celle-ci est en relation avec la diurèse osmotique qui résulte de la glycosurie et des fuites importantes d'urée.

L'intolérance au glucose est parfois un problème chez les patients recevant une nutrition parentérale, et elle peut être majorée par l'infection, qui provoque une insulinorésistance. Un apport parentéral azoté excessif entraîne une augmentation de la production d'urée, qui contribue aussi à la diurèse osmotique : ce patient a reçu un équivalent en acides aminés de plus de 100 g de protéines par jour, certainement plus que ce dont il avait besoin. Une humidification inappropriée de l'air inspiré peut aussi être un facteur causal de déplétion hydrique dans de telles circonstances.

Exploration d'une hyponatrémie
Aspect du sérum (recherche d'un aspect lipémique)
Sérum :
Osmolalité
Potassium
Urée
Créatinine
Protéines totales
TSH et T4 libre
Hématocrite
Test au synacthène®
Urine :
Sodium
Osmolalité

Figure 2.16 Examens biologiques utiles à l'exploration d'une hyponatrémie.

proximaux. Une sécrétion active de potassium a lieu dans le segment le plus distal des tubes contournés distaux, mais l'excrétion du potassium est avant tout un phénomène passif. La réabsorption active du sodium génère un potentiel de membrane qui est neutralisé par le mouvement du potassium et des ions hydrogène, des cellules tubulaires vers la lumière. De ce fait, l'excrétion urinaire du potassium dépend de plusieurs facteurs :

- la quantité de sodium disponible pour la réabsorption au niveau des tubes contournés distaux et des canaux collecteurs ;
- la disponibilité relative en ions hydrogène et en potassium dans les cellules des tubes contournés distaux et des canaux collecteurs ;
- la capacité de ces cellules de sécréter des ions hydrogène ;
- la concentration circulante en aldostérone ;
- le niveau de débit du liquide tubulaire : un haut débit (par exemple lors d'une diurèse osmotique, d'un traitement par des diurétiques) favorise le transfert du potassium vers la lumière tubulaire.

L'aldostérone stimule l'excrétion du potassium, d'abord indirectement, par augmentation de la réabsorption active du sodium au niveau des tubes contournés distaux et des canaux collecteurs, mais aussi directement, par augmentation de la sécrétion active de potassium dans la partie distale des tubes contournés distaux. La sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien est stimulée indirectement par le système rénine–angiotensine, en réponse à l'hypovolémie (voir p. 138), et directement par l'hyperkaliémie.

Dans la mesure où les ions hydrogène et le potassium peuvent neutraliser le potentiel de membrane généré par la réabsorption active du sodium, il y a un lien étroit entre l'homéostasie du potassium et celle des ions hydrogène. En état d'acidose, les ions hydrogène sont sécrétés préférentiellement au potassium ; en situation d'alcalose, l'excrétion des ions hydrogène est faible et il y a une augmentation de l'excrétion du potassium. De ce fait, il y a une tendance à l'hyperkaliémie en acidose et à l'hypokaliémie en alcalose. L'exception à cette tendance est l'acidose tubulaire rénale, causée par un défaut d'excrétion rénale des ions hydrogène (voir p. 75). Dans cette situation, du fait de la diminution de l'excrétion des ions hydrogène, la sécrétion de potassium augmente pour contrebalancer la réabsorption de sodium. Il en résulte une association inhabituelle d'hypokaliémie et d'acidose.

La relation entre l'excrétion des ions hydrogène et celle du potassium explique également pourquoi une déplétion potassique tend à induire une alcalose. S'il n'y a pas suffisamment de potassium à excréter lorsque le sodium est réabsorbé, alors l'excrétion des ions hydrogène augmente.

Le rein sain est moins efficace dans la préservation du potassium que dans celle du sodium : même si la prise alimentaire est totalement dépourvue de potassium, l'excrétion urinaire reste constante, autour de 10–20 mmol/24 h. Comme il y a aussi une perte obligatoire, cutanée et digestive, d'environ 15–20 mmol/24 h, le rein n'effectue pas de compensation si les entrées chutent au-dessous de 40 mmol/24 h. L'alimentation moyenne en contient normalement plus. Cependant, même avec une alimentation normale, une déplétion potassique peut s'installer s'il y a une augmentation des pertes.

Le potassium est sécrété dans le liquide gastrique et cette fraction sécrétée est réabsorbée en grande partie dans l'intestin grêle, en même temps que l'absorption du potassium alimentaire. Dans le côlon et le rectum, le potassium est sécrété en échange du sodium, en partie sous le contrôle de l'aldostérone. Les selles contiennent normalement peu de potassium, mais il peut y avoir des fuites considérables en cas de fistules ou de diarrhées chroniques, ou bien en cas de pertes de sécrétions gastriques par vomissements ou aspiration nasogastrique.

Les mouvements du potassium entre les compartiments intracellulaires et extracellulaires ont un profond retentissement sur la concentration plasmatique. La captation cellulaire du potassium est stimulée par l'insuline. Les ions potassium entrent passivement dans les cellules, depuis le LEC, en échange du sodium, qui est excrété activement par une pompe à sodium membranaire dépendant de l'ATP. Une hyperkaliémie peut résulter d'une altération de l'activité de la pompe à sodium ou d'une atteinte des membranes cellulaires.

Les déplacements transcellulaires des ions hydrogène peuvent provoquer des déplacements réciproques du potassium. Dans l'acidose systémique, le tamponnement intracellulaire des ions hydrogène détermine un déplacement du potassium vers le LEC. Dans l'alcalose, il y a

un mouvement d'ions hydrogène du LIC vers le LEC, et un mouvement net de potassium dans la direction opposée, qui tend à produire une hypokaliémie.

DÉPLÉTION POTASSIQUE ET HYPOKALIÉMIE

Une déplétion potassique survient lorsque les sorties dépassent les entrées. Le potassium est présent dans de nombreux aliments (l'apport alimentaire normal est de 60–200 mmol/24 h) et, à l'exception des patients en situation de jeûne, un apport insuffisant est rarement la seule cause d'une déplétion potassique. Cependant, l'augmentation des pertes potassiques survient assez fréquemment. Il peut s'agir de pertes digestives ou rénales. Si l'excrétion rénale du potassium est inférieure à 40 mmol/l chez un patient en hypokaliémie, l'origine du déficit n'est certainement pas une excrétion rénale excessive. Un contexte iatrogène est très souvent impliqué dans la physiopathologie des déplétions potassiques.

Les causes d'hypokaliémie sont mentionnées à la figure 2.17. Quand l'hypokaliémie résulte d'une déplétion potassique, elle se met en place le plus souvent lentement, et se corrige également lentement lorsque l'affection causale est traitée. En revanche, une hypokaliémie qui résulte d'une redistribution du potassium, du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire, se développe en principe de façon aiguë, et se normalise rapidement.

Signes cliniques

Une hypokaliémie, même sévère, peut être asymptomatique. L'hypokaliémie entraîne une hyperpolarisation des membranes excitables, diminuant ainsi leur excitabilité ; quand les symptômes sont présents, ils sont liés en premier lieu aux perturbations de la fonction neuromusculaire (figure 2.18) : faiblesse musculaire, constipation et iléus paralytique sont des manifestations fréquentes.

Prise en charge

Bien que la kaliémie soit un très mauvais indicateur du pool potassique total de l'organisme, une concentration plasmatique de 3,0 mmol/l indique généralement un déficit de l'ordre de 300 mmoles. Cependant, comme ce déficit concerne presque totalement le LIC et comme le potassium administré pénètre d'abord dans le LEC, le traitement doit être entrepris avec précaution, particulièrement si l'on utilise la voie intraveineuse.

À titre indicatif, on ne devrait pas dépasser les posologies suivantes, sans une raison argumentée : un débit de 20 mmol/h, une concentration de 40 mmol/l dans le liquide de perfusion ou un total de 140 mmol/24 h. Un mélange minutieux du potassium avec la totalité du liquide à perfuser est essentiel. On doit suivre les

Causes d'hypokaliémie
Diminution des apports de K^+
Orale (rare)
Parentérale
Mouvements transcellulaires de K^+
Alcalose
Administration d'insuline
Agonistes β-adrénergiques
Prolifération cellulaire rapide
Augmentation de l'excrétion de K^+
Rénale :
Diurétiques
Phase diurétique de l'insuffisance rénale aiguë
Excès de minéralocorticoïdes :
Hyperaldostéronisme primaire
Hyperaldostéronisme secondaire
Syndrome de Cushing
Carbénoxolone, réglisse (voir p. 148)
Acidose tubulaire rénale (types 1 et 2)
Extrarénale :
Diarrhées
Abus de laxatifs
Adénome villeux du rectum
Vomissements, aspirations gastriques
Fistules entérocutanées
Transpiration abondante

Figure 2.17 Causes d'hypokaliémie.

Signes cliniques d'hypokaliémie	
Atteinte	**Manifestations**
Neuromusculaire	Faiblesse Constipation, iléus Hypotonie Dépression Confusion
Cardiaque	Troubles du rythme Potentialisation de la toxicité de la digoxine Modifications de l'ECG (dépression du segment ST, dépression/inversion de l'onde T, allongement de l'intervalle P-R, augmentation des ondes U)
Rénale	Altération des capacités de concentration entraînant polyurie et polydipsie
Métabolique	Alcalose

Figure 2.18 Signes cliniques d'hypokaliémie. Dans l'hypokaliémie, les membranes excitables sont hyperpolarisées, ce qui diminue leur excitabilité. L'effet sur le rein est dû à l'augmentation de synthèse des prostaglandines, qui antagonisent l'action de l'ADH.

Cas clinique 2.7

Une femme âgée de 67 ans consulte pour une faiblesse musculaire importante. Elle a toujours eu l'habitude de prendre de grandes quantités de laxatifs et on lui a prescrit récemment un diurétique thiazidique pour une insuffisance cardiaque modérée.

Bilan

Sérum :	Potassium	2,4 mmol/l
	Bicarbonate	36 mmol/l

Commentaires

La patiente est en hypokaliémie sévère et la concentration élevée en bicarbonate traduit une alcalose extracellulaire associée.

L'abus de laxatifs peut entraîner des pertes potassiques intestinales considérables. Les thiazidiques agissent en diminuant la réabsorption des chlorures, et de ce fait la réabsorption du sodium, au niveau de la portion distale de la branche ascendante de l'anse de Henle et dans la première partie des tubes contournés distaux. De ce fait, il y a une augmentation de la quantité de sodium disponible pour la réabsorption au niveau des tubes distaux : ce phénomène tend à augmenter l'excrétion rénale du potassium. Les diurétiques de l'anse agissent de façon similaire en augmentant l'excrétion du potassium, mais à un moindre degré. Cependant, quelle que soit la classe de diurétiques, la kaliémie a tendance à se stabiliser à moins que, comme dans ce cas, d'autres causes d'hypokaliémie ne soient présentes.

Des suppléments potassiques sont souvent prescrits en même temps que les diurétiques ; on dispose de préparations combinées qui sont généralement chères et qui ne fournissent classiquement que moins de 10 mmoles de potassium par comprimé. L'hypokaliémie potentialise la toxicité de la digoxine. Cette notion a une grande incidence pratique, car on prescrit souvent en même temps les diurétiques et la digoxine. Cependant, en général, l'utilisation en routine des suppléments potassiques ne devrait pas être encouragée. Ils sont vraisemblablement inutiles tant que la concentration plasmatique est au-dessus de 3,0 mmol/l et ils sont potentiellement dangereux chez les patients présentant une insuffisance rénale, en raison du risque d'hyperkaliémie.

concentrations plasmatiques tout au long du traitement. Si des doses exceptionnellement importantes sont nécessaires et s'il y a en particulier une altération de la fonction rénale, un suivi électrocardiographique (ECG) est utile, car des modifications caractéristiques du tracé surviennent parallèlement aux variations de la kaliémie (figure 2.19).

SURCHARGE POTASSIQUE ET HYPERKALIÉMIE

Une surcharge potassique peut être due à une prise excessive ou à une diminution de l'excrétion. Une consommation normale peut se révéler excessive si l'excrétion est diminuée (par exemple dans l'insuffisance

Cas clinique 2.8

Un homme âgé de 60 ans subit une gastrectomie totale en raison d'un carcinome. Avant l'opération, il était plutôt dénutri et il est décidé de le placer sous nutrition parentérale en phase postopératoire. Le 5[e] jour, sa kaliémie est à 3,0 mmol/l, malgré un apport de 60 mmoles de potassium par 24 h dans le soluté intraveineux de nutrition.

Commentaires

Le patient est en hypokaliémie, en dépit d'un apport en potassium suffisant pour couvrir les pertes normales obligatoires.

L'excrétion potassique augmente lors de la réponse métabolique à un traumatisme mais, dès que le patient passe en phase d'anabolisme, les besoins de l'organisme augmentent au fur et à mesure que le potassium est capté par les cellules. De plus, lors d'une nutrition parentérale complète, le glucose est souvent la source d'énergie prédominante et il représente un stimulus important de la sécrétion d'insuline. Les besoins en potassium sont donc bien plus importants que la normale, car l'insuline stimule la captation intracellulaire du potassium.

Ce patient a subi récemment une chirurgie abdominale et un iléus est classique dans ces circonstances. Il entraîne une diminution de la réabsorption du potassium sécrété dans le tube digestif et peut aussi contribuer à la perte de potassium du LEC.

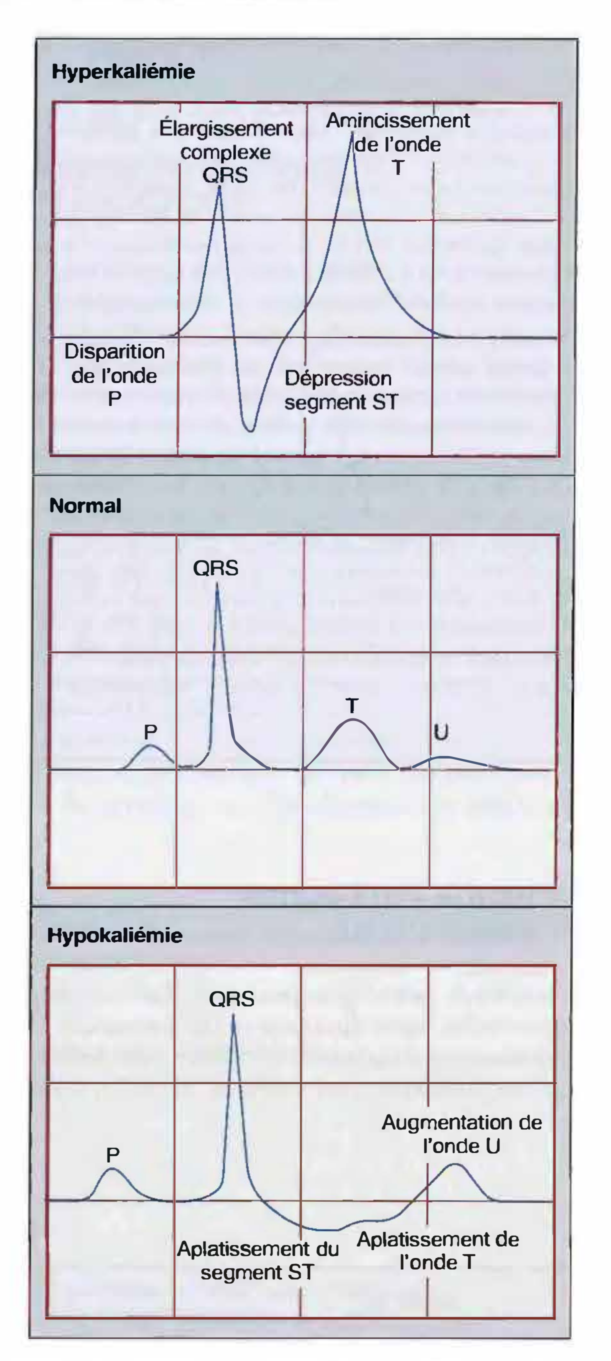
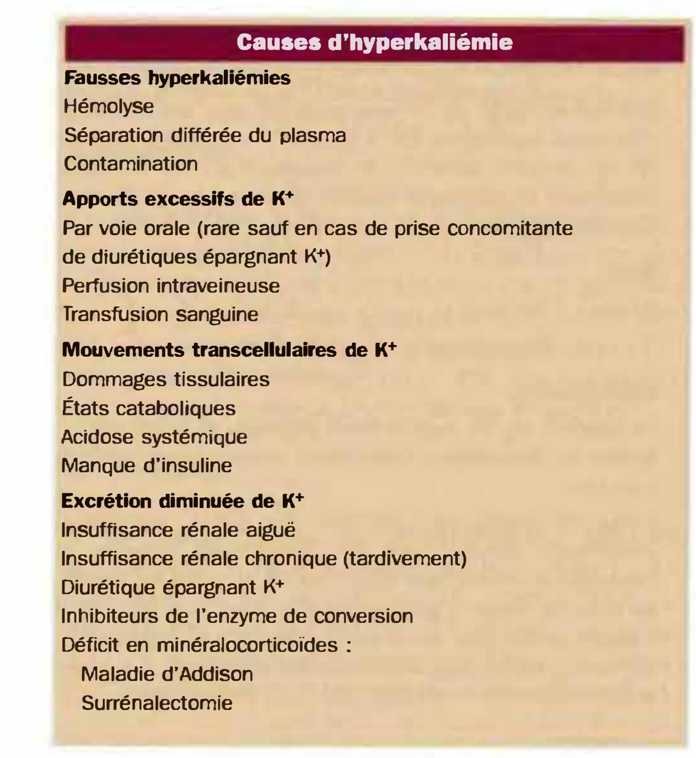


Figure 2.19 Modifications caractéristiques de l'ECG dans l'hyper- et l'hypokaliémie. Chaque décharge sinusale entraîne une dépolarisation auriculaire (onde P) suivie d'une dépolarisation ventriculaire (complexe QRS) et une repolarisation ventriculaire (onde T). Une onde U très discrète, d'origine inconnue, est présente sur de nombreux tracés ECG normaux.

rénale). Une prise excessive est presque toujours d'origine iatrogène et parentérale.

L'hyperkaliémie (figure 2.20) peut résulter d'une surcharge potassique, mais aussi d'une redistribution du potassium du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire. Ce mécanisme peut parfois déterminer une hyperkaliémie, même chez un patient en


Causes d'hyperkaliémie

Fausses hyperkaliémies
Hémolyse
Séparation différée du plasma
Contamination

Apports excessifs de K^+
Par voie orale (rare sauf en cas de prise concomitante de diurétiques épargnant K^+)
Perfusion intraveineuse
Transfusion sanguine

Mouvements transcellulaires de K^+
Dommages tissulaires
États cataboliques
Acidose systémique
Manque d'insuline

Excrétion diminuée de K^+
Insuffisance rénale aiguë
Insuffisance rénale chronique (tardivement)
Diurétique épargnant K^+
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Déficit en minéralocorticoïdes :
- Maladie d'Addison
- Surrénalectomie

Figure 2.20 Causes d'hyperkaliémie.

déplétion potassique (par exemple dans l'acidocétose diabétique). Comme pour l'hypokaliémie, il peut y avoir plusieurs causes associées d'hyperkaliémie. Une fausse hyperkaliémie, due au relargage de potassium par les globules rouges in vitro, est un artéfact assez fréquent. Si l'on trouve une hyperkaliémie inattendue compte tenu du contexte clinique, il faut bien vérifier qu'il ne s'agit pas d'une fausse hyperkaliémie, en répétant le dosage sur un échantillon fraîchement prélevé. Une fausse hyperkaliémie peut survenir en l'absence d'hémolyse franche. Une perte cellulaire de potassium dans le plasma peut survenir rapidement chez les patients présentant des taux élevés de globules blancs ou de plaquettes (par exemple dans les cas de leucémie).

Signes cliniques

L'hyperkaliémie est moins fréquente que l'hypokaliémie mais elle est plus dangereuse : par son action sur la fonction cardiaque, elle peut tuer sans prévenir. Elle abaisse le potentiel membranaire de repos, raccourcit le potentiel d'action cardiaque et augmente la vitesse de repolarisation. L'arrêt cardiaque en asystolie ou en fibrillation ventriculaire lente peut être la première manifestation d'hyperkaliémie. Il est donc impératif d'être au fait de cette toxicité dans des circonstances particulières, par exemple l'insuffisance rénale aiguë, pour s'assurer d'une prise en charge rapide et adéquate. Des modifications

Cas clinique 2.9

Un jeune homme est hospitalisé après une fracture du fémur et une rupture de rate lors d'un accident de moto. Il subit une splénectomie et on le place en traction ; 24 h après l'admission, il n'a éliminé que 300 ml d'urine.

Bilan

Sérum :	Urée	21,5 mmol/l
	Potassium	6,5 mmol/l

Commentaires

Comme le patient est oligurique avec une urémie très élevée, il est par définition en insuffisance rénale ; celle-ci peut être réversible, c'est-à-dire prérénale ou fonctionnelle (voir p. 66). L'hyperkaliémie est due à une diminution de la perfusion rénale (choc hypovolémique) et à la perte de potassium par les cellules endommagées dans le traumatisme ou par les cellules dont l'intégrité membranaire est altérée par l'hypoxie.

On peut rencontrer un tableau similaire chez les patients ayant subi une hémorragie digestive. Celle-ci peut déterminer elle-même un choc hypovolémique, qui affecte la fonction rénale. De plus, il y a une absorption du potassium issu des globules rouges hémolysés dans le tube digestif et une augmentation de la synthèse d'urée à partir des acides aminés libérés.

caractéristiques de l'ECG précèdent parfois l'arrêt cardiaque (figure 2.19). L'amincissement de l'onde T survient en premier, suivi par la disparition de l'onde P et, au final, par le développement de complexes QRS anormaux.

Prise en charge

L'administration intraveineuse de gluconate de calcium (10 ml d'une solution à 10 %, donnés en 1 min et répétés si nécessaire) apporte un certain degré de protection immédiate au myocarde en antagonisant l'effet de l'hyperkaliémie sur l'excitabilité myocardique. L'association de glucose et d'insuline par voie intraveineuse, par exemple 500 ml d'une solution de glucose à 20 % avec 20 unités d'insuline, donnés en 30 min, stimule la captation intracellulaire du potassium. Le salbutamol, qui active la Na^+,K^+-ATPase, présente un effet similaire. Chez un patient en acidose, l'hyperkaliémie peut être contrôlée temporairement par une perfusion de bicarbonate.

Dans l'insuffisance rénale aiguë et dans d'autres situations où l'hyperkaliémie est difficilement contrôlable, la dialyse ou l'hémofiltration sont requises. Dans l'insuffisance rénale chronique, la restriction des apports en potassium et l'administration per os de résines échangeuses d'ions permettent souvent de prévenir avec succès des hyperkaliémies dangereuses, jusqu'au moment où la dialyse devient nécessaire pour d'autres raisons.

Le suivi ECG est tout à fait indiqué chez les patients en hyperkaliémie. Les variations de la kaliémie sont reflétées par des modifications du tracé de l'ECG, plus rapidement qu'elles ne pourraient l'être par des dosages biochimiques.

Cas clinique 2.10

Un prélèvement sanguin d'une patiente externe traitée par diurétiques est reçu au laboratoire pour un bilan biochimique. La kaliémie est à 6,7 mmol/l. Il n'y a pas d'hémolyse visible et le prélèvement a été réalisé depuis peu.

Commentaires

On contacte la patiente et on lui demande d'apporter tous ses médicaments. Il ressort qu'elle a d'abord été traitée par un diurétique de l'anse et des suppléments potassiques, en raison d'une insuffisance cardiaque congestive. Cependant, à une consultation externe, on lui a prescrit de la spironolactone, un antagoniste de l'aldostérone utilisé comme diurétique épargnant potassique, à la place des suppléments potassiques. Elle a mal compris les recommandations qui lui ont été faites et a continué à prendre les suppléments et le diurétique.

Elle a arrêté la supplémentation potassique et sa kaliémie est redevenue normale, comme en a témoigné le contrôle effectué une semaine après.

 **Supplémentation liquidienne intraveineuse périopératoire**

L'apport aux patients de liquides appropriés avant, pendant et après une intervention chirurgicale est, de l'avis des auteurs, bien mieux enseigné au lit des patients, mais on doit posséder les principes théoriques de base, physiologiques et physiopathologiques, nécessaires à sa mise en œuvre. Une évaluation précise des pertes liquidiennes est importante. Les dosages biochimiques fournissent des données intéressantes mais sont trop souvent mal interprétés (par exemple affirmer qu'une hyponatrémie indique nécessairement une déplétion sodée).

Le statut en eau, en sodium et en potassium de l'organisme devrait être normalisé avant l'intervention. Aux urgences, il peut nécessiter un réajustement rapide à l'aide de solutions intraveineuses, de substituts du plasma ou de sang. Lors d'une intervention chirurgicale, on peut perdre des quantités considérables d'eau à partir des surfaces muqueuses impliquées, en plus des pertes sanguines possibles et des autres pertes insensibles.

En postopératoire, la réponse métabolique au traumatisme entraîne une rétention relative d'eau, due à l'augmentation de sécrétion de la vasopressine. De plus, le stress diminue l'excrétion du sodium et il y a une perte de potassium, des cellules endommagées vers le LEC. Au cours des premières 24 h qui suivent une opération, une quantité totale de 1500 ml de solutés intraveineux (« glucosé–salé », c'est-à-dire glucose à 4 %, chlorure de sodium à 0,18 %) est le plus souvent suffisante si l'on veut éviter une surcharge, et le potassium n'est généralement pas requis. Dès que la réponse métabolique au traumatisme est passée, on peut augmenter le débit de perfusion pour maintenir un débit urinaire convenable. L'apport liquidien intraveineux standard 24 h après l'intervention serait de 2,5 l d'eau, 70 mmoles de sodium et 60 mmoles de potassium, mais il faut prendre en compte le débit urinaire, toute perte additionnelle (par exemple par une fistule) et, si l'on ne peut pas passer à la voie orale dans les jours qui suivent, les résultats des dosages plasmatiques de sodium, de potassium, d'urée et de créatinine.

La composition de quelques solutés intraveineux largement utilisés est donnée à la figure 2.21.

Composition de quelques solutés de perfusion intraveineuse

Solutés	Composition	Indications
Chlorure de sodium 0,9 % (sérum physiologique)*	Sodium 150 mmol/l Chlorure 150 mmol/l	Réhydratation isotonique
Glucosé–salé	Sodium 30 mmol/l Chlorure 30 mmol/l Glucose 222 mmol/l	Réhydratation hypotonique**
Glucosé 5 %	Glucose 278 mmol/l	Remplissage hydrique**
Bicarbonate de sodium 1,26 %	Sodium 150 mmol/l Bicarbonate 150 mmol/l	Traitement de l'acidose
Soluté de Ringer	Sodium 147 mmol/l Potassium 4,0 mmol/l Calcium 2,2 mmol/l Chlorure 156 mmol/l	Réhydratation isotonique, particulièrement en contexte opératoire
Soluté de Hartman (« Ringer-lactate », lactate de sodium)	Sodium 131 mmol/l Potassium 4,0 mmol/l Calcium 2,0 mmol/l Chlorure 111 mmol/l Lactate 29 mmol/l	Réhydratation isotonique, particulièrement en contexte opératoire

Figure 2.21 Composition de quelques solutés de perfusion intraveineuse.
* Parfois appelé « salé normal ». Cela est incorrect : une solution normale est définie par une concentration de 1 mol/l.
** Ces solutions sont isotoniques au plasma, mais le glucose est très rapidement métabolisé de sorte qu'elles agissent en fait comme si elles étaient hypotoniques.

Résumé

- **Les homéostasies du sodium, du potassium et de l'eau sont étroitement liées.** Le sodium est le principal cation extracellulaire et la quantité de sodium dans l'organisme est le déterminant principal du volume du LEC. Le potassium est le principal cation intracellulaire.
- Dans l'organisme, **le sodium et le potassium sont transportés activement ; les mouvements d'eau sont passifs**, en réponse aux modifications du contenu en solutés des différents compartiments liquidiens de l'organisme.
- L'**excrétion du sodium** est contrôlée en premier lieu par l'**aldostérone**, hormone sécrétée en réponse à une diminution de volume du LEC, qui entraîne une rétention de sodium et une perte de potassium.
- L'**excrétion de l'eau** est contrôlée par la **vasopressine** (hormone antidiurétique). Elle détermine une rétention d'eau et elle est sécrétée en réponse à une augmentation de l'osmolalité du LEC et à une diminution de volume du LEC.
- L'**excrétion du potassium** est régulée en partie par l'aldostérone, mais dépend aussi de la concentration extracellulaire en ions hydrogène et de l'excrétion de sodium et d'eau.
- Les perturbations de l'homéostasie de l'eau et/ou du sodium produisent des signes cliniques et biologiques caractéristiques, mais l'association de ces perturbations est fréquente et les signes qui en résultent sont alors plus équivoques.
- Les modifications de la concentration plasmatique du sodium peuvent être dues à des variations des quantités de sodium et/ou d'eau extracellulaires. **L'hyponatrémie est fréquente** ; elle représente parfois une réponse physiologique adaptée à une pathologie donnée. **L'hypernatrémie est moins fréquente** que l'hyponatrémie et elle est habituellement reliée à une diminution de l'eau corporelle.
- La **concentration plasmatique du potassium** est un mauvais indicateur du statut global en potassium de l'organisme. La déplétion n'est pas toujours associée à l'hypokaliémie, et l'hypokaliémie n'est pas toujours due à une déplétion potassique ; des considérations similaires s'appliquent à la surcharge potassique et à l'hyperkaliémie.
- L'**hypokaliémie** résulte le plus souvent d'une perte excessive, gastro-intestinale ou rénale, et peut être majorée par des apports insuffisants. Elle peut être aussi la conséquence d'une augmentation de la captation cellulaire du potassium à partir du plasma. Elle entraîne une faiblesse des muscles squelettiques et lisses, une altération de la contractilité myocardique et de la capacité de concentration rénale. Elle potentialise aussi la toxicité de la digoxine.
- **L'hyperkaliémie** est due le plus souvent à une diminution de l'excrétion rénale ou à une perte cellulaire de potassium ; un apport excessif doit pouvoir être évité, dans la mesure où il est essentiellement iatrogène. Une fausse hyperkaliémie, due à la libération de potassium par les cellules in vitro, est fréquente. L'hyperkaliémie peut entraîner un arrêt cardiaque ; il peut survenir en l'absence de tout symptôme ou signe d'appel.

Chapitre 3

HOMÉOSTASIE ACIDOBASIQUE ET GAZ DU SANG

INTRODUCTION

Le fonctionnement normal du métabolisme dégage une production nette de 40–80 mmoles d'ions hydrogène par 24 h, issus principalement de l'oxydation des acides aminés soufrés. Cette charge en ions hydrogène est excrétée par les reins, dans l'urine. De plus, il y a dans l'organisme des flux continus d'ions hydrogène qui résultent des processus métaboliques normaux. L'oxydation incomplète des substrats énergétiques génère des acides (par exemple l'acide lactique par la glycolyse, les corps cétoniques issus du métabolisme des triacylglycérols [triglycérides]), mais le métabolisme ultérieur de ces intermédiaires permet leur réutilisation (par exemple néoglucogenèse à partir du lactate, oxydation des corps cétoniques). Il peut y avoir un déséquilibre temporaire entre production et consommation chez le sujet sain (par exemple accumulation d'acide lactique au cours d'un exercice anaérobie), mais en général, l'équilibre est respecté, sans contribution à l'excrétion nette des ions hydrogène.

La production d'acide sous forme de dioxyde de carbone lors du métabolisme oxydatif, producteur d'énergie, est potentiellement beaucoup plus importante. Plus de 15 000 mmoles de dioxyde de carbone sont produites de cette façon par 24 h, et normalement excrétées par les poumons. Bien que le dioxyde de carbone ne soit pas

en lui-même un acide, il subit en présence d'eau une réaction d'hydratation pour former un acide faible, l'acide carbonique (équation 3.1).

(3.1) $$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

Le dioxyde de carbone est éliminé de l'organisme dans l'air expiré. Comme les ions hydrogène sont produits de façon stœchiométrique à partir du dioxyde de carbone, la production quotidienne normale de dioxyde de carbone est potentiellement équivalente à au moins 15 moles d'ions hydrogène. Chez le sujet sain, la ventilation pulmonaire est contrôlée de telle sorte que l'excrétion du dioxyde de carbone corresponde exactement au taux de production.

Les mécanismes qui règlent l'homéostasie du dioxyde de carbone et des ions hydrogène sont très efficaces. Les déséquilibres temporaires peuvent être compensés par le pouvoir tampon, et il en résulte que la concentration des ions hydrogène de l'organisme est maintenue dans des limites étroites (35–45 nmol/l [pH 7,35–7,46] au sein du liquide extracellulaire [LEC]). La concentration intracellulaire en ions hydrogène est un peu plus élevée, mais elle est également régulée de façon stricte. En pathologie, cependant, il peut y avoir des déséquilibres entre la formation des acides et leur excrétion qui, en cas de persistance, déterminent une acidose ou une alcalose.

Systèmes tampons des ions hydrogène

La formation des ions hydrogène est compensée par la capacité tampon, qui limite ainsi l'augmentation de concentration des ions hydrogène qui surviendrait sans cela. Un système tampon est constitué d'un acide faible, c'est-à-dire un acide incomplètement dissocié, et de sa base conjuguée. Si on ajoute des ions hydrogène à un tampon, une partie se combine avec la base conjuguée qui est alors convertie en acide non dissocié. Ainsi, l'addition d'ions hydrogène au système bicarbonate–acide carbonique (équation 3.2) oriente la réaction vers la droite, en augmentant la quantité d'acide carbonique formée et la consommation des ions bicarbonate.

(3.2) $$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3$$

Inversement, si la concentration en ions hydrogène diminue, l'acide carbonique se dissocie, générant ainsi des ions hydrogène.

L'efficacité de tout tampon est limitée par sa concentration et sa valeur à l'équilibre. Un tampon agit plus efficacement à des concentrations en ions hydrogène résultant de concentrations approximativement égales d'acide non dissocié et de base conjuguée. Le système tampon bicarbonate est le plus important du LEC, même si, à concentration extracellulaire normale en ions hydrogène, la concentration en acide carbonique est d'environ 1,2 mmol/l, alors que celle du bicarbonate est 20 fois supérieure. Cependant, la capacité tampon du système bicarbonate est considérablement augmentée par le fait que l'acide carbonique peut se former très facilement à partir du dioxyde de carbone, ou inversement être éliminé par conversion en dioxyde de carbone et eau (équation 3.1).

Pour chaque ion hydrogène tamponné par le bicarbonate, un ion bicarbonate est consommé (équation 3.2). Afin de maintenir la capacité du système tampon, il faut régénérer du bicarbonate. Néanmoins, quand le bicarbonate se forme à partir de l'acide carbonique (indirectement à partir du dioxyde de carbone et de l'eau), des quantités équimolaires d'ions hydrogène se forment simultanément (équation 3.2). La formation de bicarbonate se poursuit seulement si ces ions hydrogène sont éliminés. Ce processus survient dans les cellules des tubules rénaux, où les ions hydrogène sont sécrétés dans l'urine, alors que le bicarbonate est généré et retenu dans l'organisme.

Les protéines, dont les protéines intracellulaires, sont aussi impliquées dans la capacité tampon. La matrice protéique de l'os représente un tampon important dans les acidoses chroniques. Le phosphate est un tampon mineur dans le LEC mais il a une importance fondamentale dans l'urine. Le rôle particulier de l'hémoglobine est envisagé page 42.

Réabsorption du bicarbonate et excrétion des ions hydrogène

Le filtrat glomérulaire contient la même concentration en ions bicarbonate que le plasma. Si ce bicarbonate n'était pas réabsorbé, de grandes quantités seraient excrétées dans l'urine, diminuant la capacité tampon de l'organisme et entraînant une acidose. Chez le sujet sain, aux concentrations normales en bicarbonate plasmatique, presque tout le bicarbonate filtré est réabsorbé.

La surface luminale des cellules tubulaires rénales est imperméable au bicarbonate et, de ce fait, une réabsorption directe est impossible. À l'intérieur des cellules tubulaires rénales, l'acide carbonique se forme à partir du dioxyde de carbone et de l'eau (figure 3.1). Cette réaction, spontanément lente (équation 3.1), est catalysée dans le rein par une enzyme, l'anhydrase carbonique. L'acide carbonique ainsi formé se dissocie en ions hydrogène et bicarbonate. Les ions bicarbonate traversent les bordures basolatérales des cellules vers le liquide interstitiel. Les ions hydrogène sont sécrétés par la membrane luminale, en échange d'ions sodium, qui accompagnent le bicarbonate vers le liquide interstitiel (figure 3.1). La formation de bicarbonate et d'ions hydrogène est facilitée par leur turn-over continuel et par la présence de l'anhydrase carbonique.

Dans le liquide tubulaire, les ions hydrogène se combinent avec le bicarbonate pour former l'acide carbo-

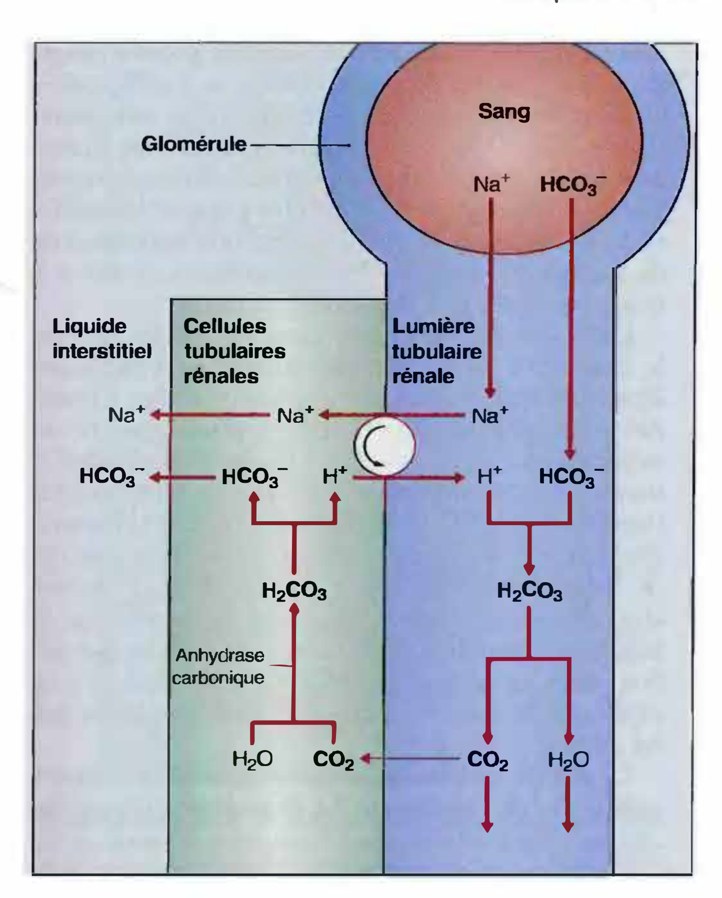


Figure 3.1 Réabsorption du bicarbonate filtré par les cellules tubulaires rénales. Le bicarbonate ne peut pas être réabsorbé directement. Les ions hydrogène et bicarbonate sont générés dans les cellules tubulaires rénales et les ions hydrogène sont sécrétés, en échange du sodium, dans la lumière tubulaire, où ils se combinent avec le bicarbonate filtré pour former dioxyde de carbone et de l'eau. Les ions bicarbonate diffus avec le sodium, des cellules tubulaires vers le liquide interstitiel, puis à partir de là dans le plasma.

nique, dont la plus grande partie se dissocie en dioxyde de carbone et eau. Une partie du dioxyde de carbone retourne par diffusion vers les cellules tubulaires rénales, et la fraction restante est excrétée dans l'urine. L'ensemble de ce mécanisme résulte finalement dans la réabsortion du bicarbonate filtré.

Bien que les ions hydrogène soient sécrétés dans le liquide tubulaire lors de la réabsorption du bicarbonate, il n'y a pas d'excrétion acide nette. La formation de ces ions hydrogène fournit simplement les moyens de la réabsorption du bicarbonate. L'excrétion acide nette dépend des mêmes réactions, survenant dans les cellules tubulaires rénales, mais nécessite en plus la présence d'un système tampon approprié dans l'urine. Cela vient du fait que le pH urinaire minimal de 4,6 est équivalent à une concentration en ions hydrogène d'environ 25 µmol/l. Si l'on considère un volume urinaire normal de 1,5 l/24 h, l'excrétion d'ions hydrogène libres compterait pour moins d'un millième de la quantité qui est à excréter. Le principal tampon urinaire est le phosphate. Il est présent dans le filtrat glomérulaire, essentiellement (80 % environ) sous forme d'anion divalent, HPO_4^{2-}. Celui-ci se combine avec les ions hydrogène et il est ainsi converti en $H_2PO_4^-$ (équation 3.3).

(3.3) $$HPO_4^{2-} + H^+ \rightleftharpoons H_2PO_4^-$$

Au pH urinaire minimal, presque tout le phosphate est sous forme $H_2PO_4^-$. Environ 30–40 mmol d'ions hydrogène sont normalement excrétés par cette voie par 24 h.

L'ammoniac, produit par désamination de la glutamine dans les cellules tubulaires rénales, est aussi un tampon urinaire important. L'enzyme qui catalyse cette réaction, la glutaminase, est induite dans les états d'acidose chronique, permettant une augmentation de la production d'ammoniac et donc une augmentation de l'excrétion des ions hydrogène via les ions ammonium. L'ammoniac diffuse facilement à travers les membranes cellulaires, à l'inverse des ions ammonium, formés au cours de la réaction de tamponnement des ions hydrogène par l'ammoniac (équation 3.4). La réabsorption passive des ions ammonium est donc empêchée.

(3.4) $$NH_3 + H^+ \rightleftharpoons NH_4^+$$

Aux concentrations intracellulaires normales en ions hydrogène, la plus grande partie de l'ammoniac est présente sous forme d'ions ammonium. La diffusion de l'ammoniac hors des cellules perturbe l'équilibre, entraînant une formation plus importante d'ammoniac. La

production simultanée d'ions hydrogène pourrait contrecarrer ce phénomène. Cependant, ces ions sont utilisés dans la néoglucogenèse, lorsqu'ils se combinent avec le glutamate formé par désamination de la glutamine. L'excrétion urinaire des ions hydrogène est résumée à la figure 3.2.

Il est manifeste que les ions hydrogène et bicarbonate sont produits en quantités équimolaires dans les cellules tubulaires rénales. Cela est essentiel pour la réabsorption du bicarbonate filtré, mais signifie également que, lorsqu'un ion hydrogène est excrété dans l'urine, un ion bicarbonate est produit et retenu. Ce processus permet une régénération efficace des ions bicarbonate consommés dans les réactions de tamponnement des ions hydrogène.

Transport du dioxyde de carbone

Le dioxyde de carbone, produit par le métabolisme aérobie, diffuse hors des cellules et vers le LEC. Une petite fraction se combine avec l'eau pour former de l'acide carbonique, augmentant ainsi la concentration en ions hydrogène du LEC.

Dans les globules rouges, le métabolisme est de type anaérobie et il y a peu de dioxyde de carbone produit. Le dioxyde de carbone diffuse donc dans les globules rouges selon son gradient de concentration, et l'acide carbonique se forme, sous l'action de l'anhydrase carbonique (figure 3.3). L'hémoglobine tamponne les ions hydrogène formés lors de la dissociation de l'acide carbonique. L'hémoglobine est un tampon plus puissant lorsq est à l'état désoxygéné, dont la proportion augmente lors du passage du sang dans les lits capillaires, au fur et à mesure que l'oxygène est délivré aux tissus.

L'effet global de toute cette séquence métabolique est la conversion du dioxyde de carbone en bicarbonate dans les globules rouges. Ce bicarbonate diffuse à l'extérieur des globules rouges, parce qu'un gradient de concentration se met en place : la neutralité électrochimique est maintenue par la diffusion vers l'intérieur des ions chlorure (effet Hamburger). Au niveau pulmonaire, c'est le phénomène inverse qui se produit : l'oxygénation de l'hémoglobine diminue sa capacité tampon, libérant ainsi des ions hydrogène ; ceux-ci se combinent avec le bicarbonate pour former du dioxyde de carbone, qui diffuse dans les alvéoles avant d'être excrété dans l'air expiré, tandis que le bicarbonate diffuse du plasma vers les cellules.

La plupart du dioxyde de carbone sanguin se trouve sous forme de bicarbonate. Le dioxyde de carbone dis-

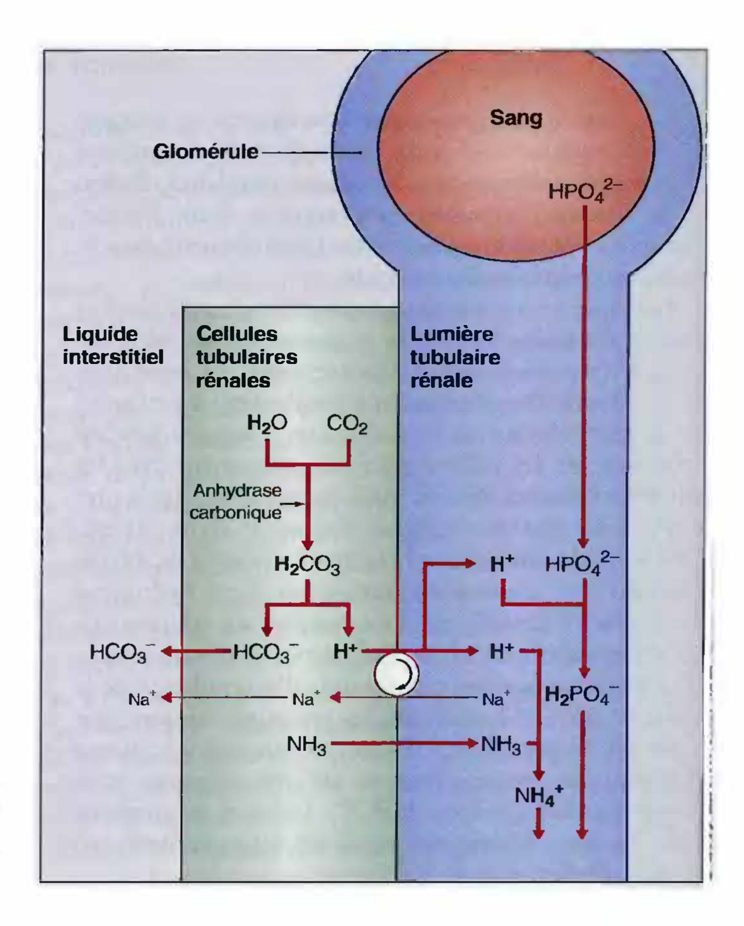


Figure 3.2 Excrétion rénale des ions hydrogène. Les ions hydrogène et bicarbonate sont générés dans les cellules tubulaires rénales à partir du dioxyde de carbone et de l'eau, par réversibilité de la réaction tampon. Les ions hydrogène sont excrétés dans l'urine et tamponnés par le phosphate et l'ammoniac, tandis que le bicarbonate passe dans le LEC, remplaçant celui consommé dans la réaction tampon.

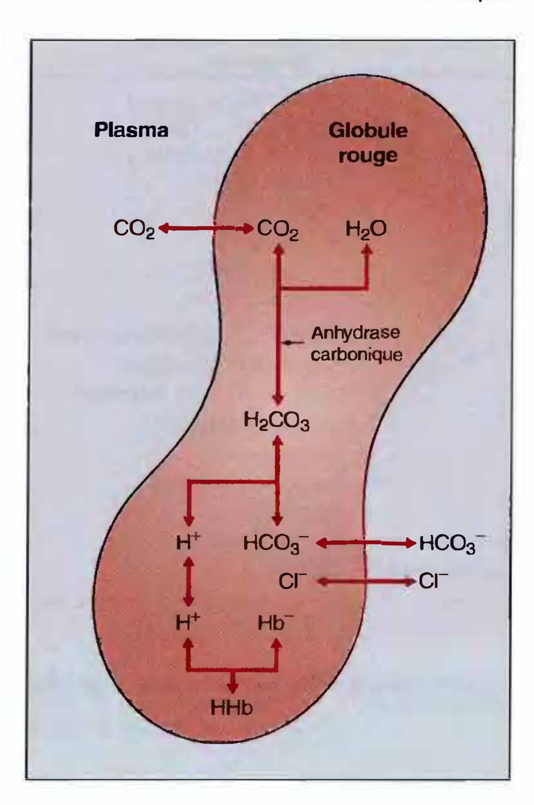


Figure 3.3 Transport du dioxyde de carbone dans le sang. Au niveau des lits capillaires, le dioxyde de carbone diffuse dans les globules rouges et se combine avec l'eau pour former de l'acide carbonique ; la réaction est catalysée par l'anhydrase carbonique. L'acide carbonique se dissocie pour former des ions hydrogène, qui sont tamponnés par l'hémoglobine, et le bicarbonate, qui diffuse vers l'extérieur de la cellule ; les ions chlorure diffusent vers l'intérieur pour maintenir la neutralité électrochimique. Dans les alvéoles, le phénomène inverse se produit ; le dioxyde de carbone est produit à partir du bicarbonate et éliminé dans l'air expiré.

sous, l'acide carbonique et les composés carbaminés (associations dioxyde de carbone–protéines) représentent moins de 2,0 mmol/l dans la concentration totale du dioxyde de carbone, qui est d'environ 26 mmol/l. Les termes « bicarbonate » et « dioxyde de carbone total » sont souvent utilisés comme des synonymes. Ils ne représentent pas exactement la même chose mais peuvent être considérés comme équivalents, dans la plupart des situations cliniques pratiques. Il est difficile techniquement de mesurer la concentration en bicarbonate de manière isolée : la plupart des méthodes disponibles évaluent en fait le dioxyde de carbone total.

ÉVALUATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'HOMÉOSTASIE ACIDOBASIQUE

Comme nous le verrons, de nombreuses situations sont associées à des perturbations de la concentration sanguine en ions hydrogène et de la pression partielle en dioxyde de carbone ($P\text{CO}_2$). Les signes cliniques associés à ces perturbations et ceux traduisant une altération de la pression partielle en oxygène ($P\text{O}_2$) sont indiqués à la figure 3.4.

Il est classique de mesurer la concentration en ions hydrogène $[H^+]$ dans le sang artériel, prélevé en présence d'un anticoagulant, l'héparine. La différence artérioveineuse pour $[H^+]$ est faible (< 2 nmol/l), mais elle est significative pour la $P\text{CO}_2$ (plus élevée d'environ 1,1 kPa [8 mmHg] dans le sang veineux) et la $P\text{O}_2$ (plus basse d'environ 7,5 kPa [56 mmHg] dans le sang veineux).

Il est essentiel d'éliminer l'air de la seringue, avant et après le prélèvement sanguin, et, si possible, de réaliser l'analyse immédiatement. Si l'on doit transporter l'échantillon, la seringue, fermée par un bouchon étanche et placée dans un sac en plastique, doit être maintenue dans de la glace. Les systèmes analytiques mesurent $[H^+]$ (au sens strict du terme, une activité), $P\text{CO}_2$ et $P\text{O}_2$ au moyen d'électrodes sélectives ; ces mesures sont désignées globalement sous le terme « gaz du sang ».

Du fait de la loi d'action de masse, il résulte des équations décrivant la dissociation de l'acide carbonique (équations 3.1 et 3.2) que $[H^+]$ est directement proportionnelle à $P\text{CO}_2$ et inversement proportionnelle à la concentration en bicarbonate ; de ce fait, $[H^+]$ est déterminée par le rapport de la $P\text{CO}_2$ au bicarbonate (équation 3.5).

$$(3.5) \qquad [H^+] = K \frac{P\text{CO}_2}{[HCO_3^-]}$$

La constante K englobe les constantes de dissociation des équations 3.1 et 3.2 et le coefficient de solubilité du dioxyde de carbone, qui détermine la concentration du gaz en solution, à une pression partielle donnée. Quand $[H^+]$ est mesurée en nmol/l, le bicarbonate en mmol/l et la $P\text{CO}_2$ en kilopascals (kPa), la valeur de K est approximativement de 180 à 37 °C ; si la $P\text{CO}_2$ est mesurée en mmHg, la valeur de K est de 24.

Il s'ensuit qu'il est possible de déterminer la concentration en bicarbonate à partir de $[H^+]$ et de $P\text{CO}_2$ seules. Dans les analyseurs de gaz du sang, la concentration en bicarbonate n'est pas mesurée mais *obtenue par calcul*. La valeur obtenue n'est pas égale à celle du bicarbonate (au sens strict du terme, du dioxyde de carbone total), *mesurée* par les analyseurs de biochimie. Ce moyen de déterminer la concentration en bicarbonate a suscité de nombreux débats, étant donné que les valeurs des constantes impliquées ont été obtenues à partir de solutions supposées idéales, ce que les liquides biologiques ne sont pas. Cependant, en pratique, le calcul reste valable dans la plupart des cas.

La connaissance de la relation liant $[H^+]$ la concentration en bicarbonate et la $P\text{CO}_2$ est d'une importance capitale pour la compréhension de la physiopathologie de l'homéostasie acidobasique. Il résulte de l'équation 3.5

	Augmentation		Diminution
Pco_2	Vasodilatation périphérique Maux de tête Pouls frappé Œdème papillaire Astérixis Somnolence, coma	Signes tardifs (Œdème papillaire, Astérixis, Somnolence, coma)	Paresthésies Vertiges Crampes musculaires Maux de têtes Tétanie
Po_2	Fibrose pulmonaire et rétinienne (seulement avec un débit inspiratoire élevé et chronique, en particulier chez les enfants)		Essoufflement Cyanose Somnolence, confusion et coma Hypotension pulmonaire (dans l'hypoxémie chronique)
$[H^+]$	Hyperventilation Augmentation de la libération des catécholamines Hyperkaliémie Diminution de la contractilité myocardique Dépression du SNC	Seulement dans les acidoses sévères (Diminution de la contractilité myocardique, Dépression du SNC)	Hypoventilation Paresthésies Crampes musculaires Vertiges Maux de tête Tétanie Somnolence, confusion et coma

Figure 3.4 Effets de l'augmentation ou de la diminution des valeurs de Pco_2, Po_2 et $[H^+]$ dans le sang. Les paresthésies, les vertiges, les crampes musculaires et la tétanie sont liés à la diminution du calcium ionisé.

que les relations entre $[H^+]$ et PCO_2 et entre la concentration en bicarbonate et PCO_2 sont linéaires. Ces relations ont été quantifiées par des dosages in vivo et il est donc possible de prédire l'effet de la modification d'une variable sur l'autre, par exemple l'effet d'une élévation aiguë de la PCO_2 sur $[H^+]$. Cela contribue à l'interprétation des désordres de l'équilibre acidobasique.

Les relations entre $[H^+]$, PCO_2 et la concentration en bicarbonate sont représentées à la figure 3.5. Ce diagramme constitue un aide-mémoire utile à l'interprétation des bilans acidobasiques, mais ne permet pas d'appréhender en totalité les mécanismes sous-jacents.

De nombreux analyseurs de gaz du sang fournissent d'autres résultats, comme les bicarbonates « standard » ou l'excès de base. La signification, l'usage et le mésusage de ces termes sont envisagés plus loin.

DÉSORDRES DE L'HOMÉOSTASIE ACIDOBASIQUE

La physiopathologie des désordres de l'homéostasie acidobasique peut se décomposer en quatre étapes :

- phase d'installation ;
- phase d'intervention des systèmes tampons ;
- phase de compensation ;
- phase de correction.

Il est plus simple de les considérer séparément, bien qu'en réalité, ces étapes surviennent presque simultanément, avec cependant des profils d'évolution différents.

Les désordres acidobasiques sont qualifiés de respiratoires ou non respiratoires (métaboliques), suivant s'il y a ou non une modification primaire (causale) de la PCO_2. Le terme « acidose » correspond à une tendance de $[H^+]$ à être au-dessus de la normale, et « alcalose », en dessous.

Les désordres acidobasiques mixtes primaires, c'est-à-dire d'origine respiratoire et non respiratoire, sont fréquents. Cependant, les réponses secondaires, ou compensatoires, à une perturbation primaire de l'homéostasie acidobasique peuvent déterminer des profils qu'il est difficile de différencier de ceux résultant de désordres mixtes.

Acidoses métaboliques (non respiratoires)

Dans une acidose métabolique, l'anomalie primaire peut être soit une augmentation de la production, soit une diminution de l'excrétion des ions hydrogène. Dans quelques cas, les deux mécanismes sont associés. La perte de bicarbonate peut aussi, indirectement, provoquer une acidose. Les causes d'acidose métabolique sont données à la figure 3.6. Les ions hydrogène en excès sont tamponnés par le bicarbonate (équation 3.2) et d'autres systèmes tampons. L'acide carbonique qui se forme subséquemment se dissocie (équation 3.1) et le dioxyde de carbone est éliminé dans l'air expiré. Cette réaction tampon limite l'augmentation potentielle des ions hydrogène, aux dépens d'une diminution de la concentration en bicarbonate.

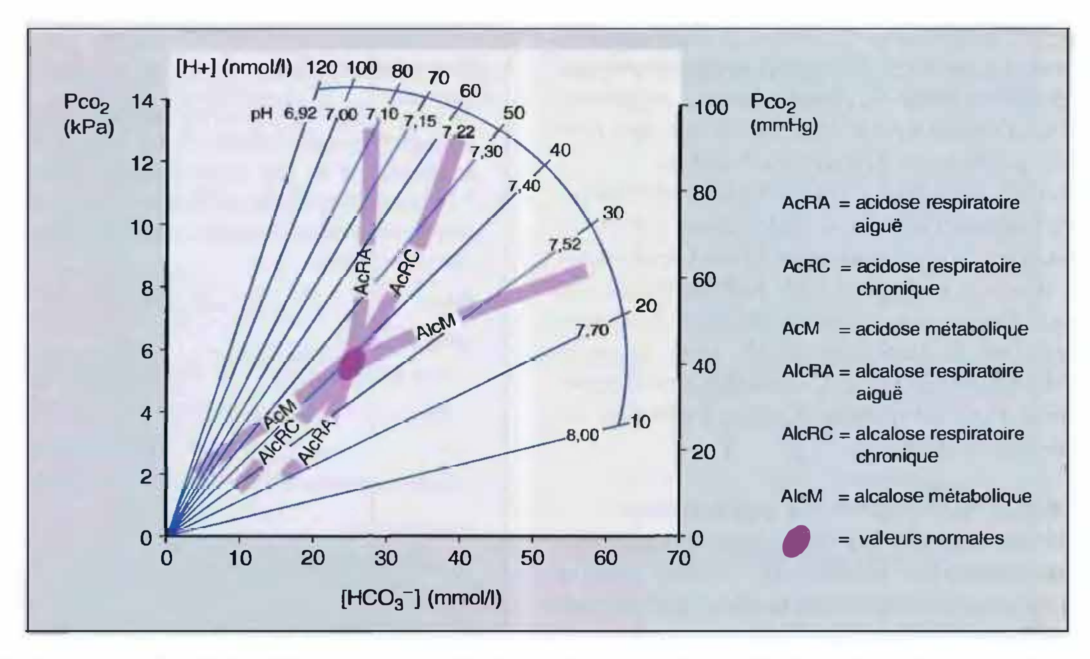


Figure 3.5 Relation entre la Pco_2, la concentration en ions hydrogène et la concentration en bicarbonate. Les zones ombrées représentent les domaines de valeurs correspondant à des perturbations simples de l'homéostasie acidobasique. Les résultats en dehors de ces zones correspondent à des troubles mixtes.

La compensation se fait par hyperventilation, qui augmente l'élimination du dioxyde de carbone et abaisse la PCO_2. Le rapport $PCO_2/[HCO_3^-]$ est abaissé, ce qui tend à diminuer $[H^+]$ (équation 3.5). L'hyperventilation est la conséquence directe de l'augmentation de $[H^+]$ qui stimule le centre respiratoire. La compensation respiratoire est incapable de normaliser complètement $[H^+]$, dans la mesure où c'est l'élévation de la concentration elle-même qui induit l'hyperventilation compensatoire. De plus, l'augmentation du travail des muscles respiratoires produit du dioxyde de carbone, qui limite ainsi les possibilités de diminution de la PCO_2.

Causes d'acidose métabolique (non respiratoire)
Augmentation de la formation de H^+
Acidocétose (généralement diabétique, mais aussi alcoolique)
Acidose lactique
Intoxications, par exemple éthanol, méthanol, éthylène glycol et salicylés
Aciduries organiques
Ingestion d'acide
Empoisonnement par un acide
Apport parentéral excessif d'acides aminés, par exemple arginine, lysine et histidine
Diminution de l'excrétion de H^+
Acidoses tubulaires rénales
Insuffisance rénale globale
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
Perte de bicarbonate
Diarrhée
Fistule ou drainage pancréatique, intestinal ou biliaire

Figure 3.6 Principales causes d'acidose métabolique (non respiratoire).

Si la cause de l'acidose n'est pas corrigée, un nouvel état stable peut être atteint, avec une augmentation de $[H^+]$, des bicarbonates et une PCO_2 abaissés. À l'état stable, la diminution de PCO_2 due à la compensation respiratoire est approximativement de 0,17 kPa (1,3 mmHg) pour chaque palier de diminution de 1 mmol/l de la concentration en bicarbonate. L'efficacité de la compensation respiratoire est également limitée en cas d'atteinte de la fonction respiratoire. Même avec une fonction respiratoire normale, il est exceptionnel d'observer une PCO_2 inférieure à 1,5 kPa (11,3 mmHg), aussi sévère que soit l'acidose métabolique.

Chez un individu sain, l'hyperventilation déterminerait une alcalose respiratoire. En général, le mécanisme de compensation de tout désordre acidobasique implique l'installation d'une perturbation secondaire et opposée. Dans le cas d'une acidose métabolique, la compensation se met en place par création d'une alcalose respiratoire (même si celle-ci ne fait que limiter la sévérité de l'acidose : le patient ne développe pas une alcalose). Dans une acidose respiratoire, la compensation passe par la création d'une alcalose métabolique (voir plus loin).

Si la fonction rénale d'un patient en acidose métabolique est normale, les ions hydrogène en excès peuvent être excrétés par les reins. Toutefois, dans de nombreux cas, il y a une altération de la fonction rénale, qui n'est généralement pas la cause primaire de l'acidose.

La correction complète d'une acidose métabolique suppose le traitement de la cause sous-jacente, par exemple réhydratation et insulinothérapie dans l'acidocétose diabétique (voir cas clinique 11.2) ou élimination des salicylés dans l'intoxication correspondante. Il est important de préserver la perfusion rénale pour favoriser l'excrétion des ions hydrogène. L'utilisation des bicarbonates exogènes pour tamponner les ions hydrogène est abordée plus loin et page 196.

Augmentation de la production des ions hydrogène

Il s'agit du mécanisme physiopathologique en cause dans l'acidocétose (diabétique, alcoolique), l'acidose lactique et l'acidose survenant dans les intoxications, par exemple par les salicylés et l'éthylène glycol.

Diminution de l'excrétion des ions hydrogène

Une acidose survient dans l'insuffisance rénale glomérulaire (voir cas clinique 4.2), où la diminution de la filtration glomérulaire entraîne une diminution de la quantité de sodium filtré et, de ce fait, disponible pour l'échange avec les ions hydrogène. La quantité de phosphate filtré et disponible pour les réactions tampons diminue également. L'acidose tubulaire rénale est abordée au chapitre 4.

Causes d'acidose lactique

Hypoxie tissulaire :
- Diminution de la perfusion
- Diminution de la Po_2 artérielle

Médicaments, etc. :
- Éthanol, méthanol
- Metformine
- Fructose, sorbitol

Congénitales :
- Déficit en glucose-6-phosphatase
- Autres maladies héréditaires avec atteinte de la néoglucogenèse ou de l'oxydation du pyruvate

Figure 3.7 Causes d'acidose lactique. L'acidose lactique est parfois classée en type A (hypoxie tissulaire) et type B (toutes les autres causes).

Cas clinique 3.1

Un homme âgé de 60 ans est admis à l'hôpital pour une douleur abdominale sévère qui a débuté 2 h et demie auparavant. Il ne suit aucun traitement médicamenteux. À l'examen, il présente un état de choc et sa paroi abdominale est tendue et rigide ; les pouls fémoraux ne sont pas perceptibles.

Bilan

Sang artériel :

Ions hydrogène	90 nmol/l (pH 7,05)
Pco_2	3,5 kPa (26,3 mmHg)
Po_2	12 kPa (90 mmHg)
Bicarbonate (calculé)	7 mmol/l

Commentaires

Le patient est en acidose ($[H^+]$ augmentée), et celle-ci est vraisemblablement d'origine métabolique car la Pco_2 n'est pas augmentée. En fait, la Pco_2 est diminuée, reflétant une hyperventilation compensatoire. L'hyperventilation peut être cliniquement évidente (respiration de Kussmaul, voir le cas clinique 11.2). On aurait même pu s'attendre à une Pco_2 plus abaissée, en relation avec la compensation respiratoire mais, dans ce cas, la rigidité de l'abdomen limite les mouvements des muscles respiratoires. La concentration en bicarbonate abaissée reflète l'anomalie primaire : le bicarbonate est consommé lors de la réaction tampon des ions hydrogène. S'il n'y a pas de composante respiratoire à l'acidose, la concentration du bicarbonate plasmatique est un bon indice de sévérité d'une acidose métabolique.

Le diagnostic clinique (confirmé par laparotomie) est une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale. Le patient est en état de choc sévère suite à l'extravasation sanguine à partir de l'anévrisme. L'altération de la perfusion tissulaire conduit à une mauvaise oxygénation, malgré la Po_2 artérielle normale, avec pour conséquence une augmentation de la conversion anaérobie de glucose en acide lactique.

L'acide lactique est un métabolite normal du muscle et il est reconverti en glucose dans le foie (cycle de Cori). Toutefois, du fait de l'augmentation de sa production et d'une altération possible du métabolisme hépatique en relation avec la mauvaise perfusion, l'acide lactique s'accumule. Si la fonction rénale est compromise, par exemple par l'hypoperfusion, il peut y avoir une altération de la capacité des reins d'éliminer l'excès d'ions hydrogène. D'autres causes d'acidose lactique sont données à la figure 3.7.

Perte de bicarbonate

La perte de bicarbonate et la rétention des ions hydrogène peuvent entraîner une acidose chez les patients présentant des pertes de sécrétions alcalines au niveau de l'intestin grêle (par exemple par une fistule). Dans l'estomac, le bicarbonate généré à partir du dioxyde de carbone et de l'eau est retenu et les ions hydrogène sont sécrétés dans la lumière (figure 3.8). Dans le pancréas et l'intestin grêle, les mouvements de bicarbonate et d'ions hydrogène se font dans des directions opposées (figure 3.8) ; de ce fait, les ions hydrogène sécrétés dans la lumière stomacale sont

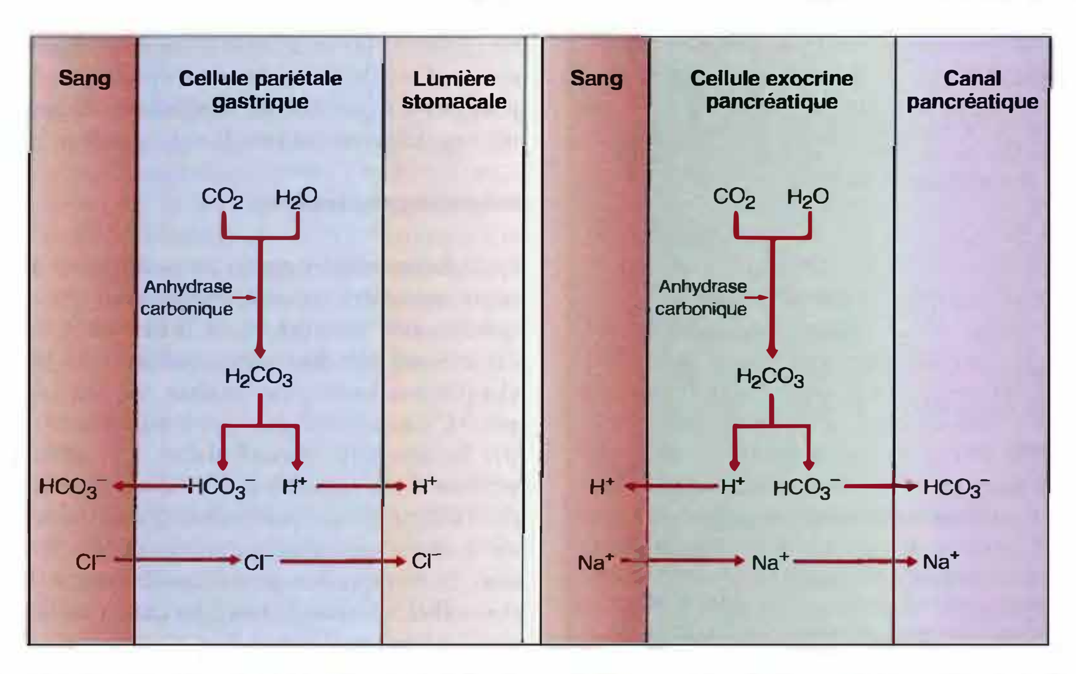


Figure 3.8 Formation des sécrétions acides gastriques et alcalines pancréatiques. Les ions hydrogène et bicarbonate se forment à partir du dioxyde de carbone et de l'eau, sous l'action de l'anhydrase carbonique. Dans l'estomac, les ions hydrogène sont sécrétés et le bicarbonate retenu. Le phénomène inverse se produit au niveau du pancréas.

neutralisés par le bicarbonate au niveau de l'intestin grêle.

En situation physiologique et dans la mesure où la plus grande partie du liquide et des ions sécrétés dans le tube digestif est réabsorbée, celui-ci représente un système fermé par rapport à l'homéostasie acidobasique. Toutefois, en cas de perte de sécrétions alcalines, il y a un risque de développement d'une acidose. L'augmentation de l'excrétion rénale des ions hydrogène (avec génération et rétention de bicarbonate) peut l'empêcher, mais une perte liquidienne intestinale excessive peut affecter le LEC à un point que le débit de filtration glomérulaire diminue et que les reins ne sont plus en mesure de compenser le désordre induit.

Trou anionique

Lorsque, dans une acidose métabolique, la concentration en bicarbonate diminue, la neutralité électrochimique doit être maintenue par les autres anions. Dans de nombreux cas, les anions sont produits en même temps que les ions hydrogène et en quantité équivalente, par exemple l'acétoacétate et le β-hydroxybutyrate dans l'acidocétose diabétique, et le lactate dans l'acidose lactique. Dans les autres situations, le déficit est compensé par les ions chlorure.

La différence entre la somme des concentrations des principaux cations (sodium et potassium) et celle des principaux anions (chlorure et bicarbonate) est appelée « trou anionique » (équation 3.6).

(3.6) $\text{Trou anionique} = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$

Chez le sujet sain, le trou anionique a une valeur de 14–18 mmol/l et il représente principalement la charge négative nette non mesurée des protéines plasmatiques.

Dans les acidoses caractérisées par une augmentation des anions autres que les chlorures, le trou anionique est augmenté. Par contraste, dans une acidose due à une perte de bicarbonate, par exemple dans l'acidose tubulaire rénale, la concentration plasmatique des chlorures est augmentée et le trou anionique est normal. Il a donc été suggéré que le calcul du trou anionique pouvait contribuer au diagnostic de l'acidose. Dans la majorité des situations d'acidose, toutefois, l'étiologie est évidente sur le plan clinique et peut être confirmée par les résultats d'analyses simples. Le trou anionique peut être utile dans l'analyse des désordres acidobasiques complexes, comme le montre le cas clinique 3.7, mais certains laboratoires n'incluent pas le dosage des chlorures dans le bilan électrolytique de routine, de sorte que le trou anionique ne peut pas alors être calculé.

Cas clinique 3.2

Un jeune homme subit un traumatisme thoracique sévère lors d'un accident de la route. La ventilation est compromise par un gros fragment métallique.

Bilan

Sang artériel :

Po_2	8 kPa (60 mmHg)
Pco_2	8 kPa (60 mmHg)
Ions hydrogène	58 nmol/l (pH 7,24)
Bicarbonate (calculé)	25 mmol/l

Commentaires

Il y a une acidose sévère et l'augmentation de la Pco_2 oriente vers une origine respiratoire. L'importance de l'élévation de $[H^+]$ suggère qu'il n'y a pas de compensation rénale. Celle-ci peut prendre plusieurs jours pour s'installer de façon véritablement efficace, contrairement à la compensation respiratoire rapide des désordres métaboliques.

Le profil biochimique sanguin caractéristique de l'acidose métabolique peut être résumé comme suit :

Acidose métabolique	
$[H^+]$	↑
pH	↓
PCO_2	↓
$[HCO_3^-]$	↓↓

La diminution de la Pco_2 est un mécanisme de compensation ; la baisse de Pco_2 est approximativement de 0,17 kPa (1,3 mmHg) par mmol de diminution de la concentration en bicarbonate.

Il peut y avoir également des perturbations en relation avec la cause sous-jacente. L'hyperkaliémie est fréquente chez les patients en acidose, sauf dans les situations d'épargne du bicarbonate, pour des raisons envisagées au chapitre 2.

Prise en charge

La prise en charge d'une acidose métabolique doit être entièrement dirigée vers la résolution du problème sous-jacent. Lorsque cela n'est pas possible dans l'immédiat, on peut administrer du bicarbonate pour tamponner les ions hydrogène, bien qu'il n'y ait pas d'avis consensuel à ce sujet. Certains considèrent prudent d'administrer du bicarbonate quand la concentration artérielle en ions hydrogène $[H^+]$ est supérieure à 100 nmol/l (pH < 7) et s'il n'y a pas d'autre moyen d'intervention sur le moment, en particulier lorsque la situation clinique du patient est détériorée. Cependant, lorsque l'on utilise du bicarbonate, on doit l'administrer en petites quantités et évaluer l'incidence sur la concentration artérielle $[H^+]$. Il peut être dangereux d'en administrer de grandes quantités, rapidement, dans un but de correction de l'acidose.

Acidoses respiratoires

Quelques exemples parmi les nombreuses situations cliniques associées au développement d'une acidose respiratoire sont indiqués à la figure 3.9. Ils sont tous caractérisés par une augmentation de la Pco_2. Pour chaque ion hydrogène produit, un ion bicarbonate est généré. La majorité des ions hydrogène sont tamponnés par les tampons intracellulaires, en particulier l'hémoglobine (voir figure 3.5). En cas d'augmentation aiguë de la Pco_2, chaque palier de 1 kPa (7,5 mmHg) est associé à une augmentation concomitante de la concentration en bicarbonate de moins de 1 mmol/l, et de $[H^+]$ d'environ 5,5 nmol/l. Dans les cas d'insuffisance respiratoire chronique, lorsque la compensation rénale est à son niveau maximal, $[H^+]$ est augmentée de seulement 2,5 nmol/l pour chaque palier d'augmentation de 1 kPa (7,5 mmHg) de la Pco_2, alors que la concentration en bicarbonate augmente de 2–3 mmol/l.

Une acidose respiratoire ne peut être corrigée que par les mécanismes qui ramènent la Pco_2 à la normale mais, si une valeur élevée de Pco_2 persiste, la compensation

Causes d'acidose respiratoire
Obstruction des voies aériennes
Maladie chronique obstructive respiratoire, par exemple bronchite, emphysème
Bronchospasme, par exemple dans l'asthme
Aspiration d'un corps étranger
Dépression du centre respiratoire
Anesthésiques
Sédatifs
Traumatisme cérébral
Tumeurs
Maladies neuromusculaires
Poliomyélite
Syndrome de Guillain-Barré
Maladies neuromotrices
Tétanos, botulisme
Neurotoxines, curares
Maladies pulmonaires
Fibrose pulmonaire
Pneumonie sévère
Syndrome de détresse respiratoire
Affections thoraciques extrapulmonaires
Volet costal
Cyphoscoliose sévère

Figure 3.9 Principales causes d'acidose respiratoire.

passe par l'augmentation de l'excrétion rénale des ions hydrogène.

Dans une acidose respiratoire aiguë, sauf si elle est très sévère, la concentration en bicarbonate, bien qu'augmentée, reste généralement dans l'intervalle de référence. Si la concentration en bicarbonate s'élève significativement lors d'une acidose respiratoire, il faut envisager soit une évolution chronique avec compensation rénale (voir cas clinique 3.3), soit l'association d'une alcalose métabolique. Une concentration en bicarbonate abaissée suggère la coexistence d'une acidose métabolique.

Prise en charge

Dans l'acidose respiratoire, l'objectif du traitement est d'améliorer la ventilation alvéolaire et d'abaisser la PCO_2. Toutefois, dans l'hypoventilation alvéolaire aiguë, c'est généralement l'hypoxémie plus que l'hypercapnie qui engage le pronostic vital, sauf si on maintient la PO_2 par un apport d'oxygène approprié. Si la ventilation cesse de façon brutale, la mort par hypoxémie survient approximativement dans les 4 min qui suivent ; en comparaison, l'évolution de la PCO_2 est telle qu'il faudrait plus de 10 min pour qu'elle atteigne un niveau létal.

Dans l'acidose respiratoire chronique, il est rarement possible de corriger la cause sous-jacente et le traitement est dirigé vers l'optimisation de la ventilation alvéolaire avec, par exemple, l'utilisation de la kinésithérapie, des bronchodilatateurs et des antibiotiques. Si la ventilation artificielle est nécessaire, il est indispensable de suivre les gaz du sang et la concentration en ions hydrogène du patient, afin d'éviter une surcorrection de l'acidose respiratoire.

On peut utiliser de fortes proportions relatives d'oxygène en toute sécurité chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë. Chez beaucoup de patients en insuffisance respiratoire chronique, cependant, le centre respiratoire développe une insensibilité au dioxyde de carbone et l'hypoxémie est le principal stimulus de la respiration. L'administration d'oxygène à ces patients doit être soigneusement contrôlée afin d'éviter l'abolition de ce stimulus.

Il est important de comprendre que, sur la base des résultats seuls, il serait impossible de dire si les résultats « C » du cas clinique 3.3 représentent un état de compensation d'une insuffisance respiratoire chronique ou une insuffisance respiratoire aiguë se développant chez un patient présentant une alcalose métabolique préexistante. La prise en charge de ces deux situations n'est pas du tout la même.

Cas clinique 3.3

Un homme âgé de 70 ans, souffrant d'une bronchopneumopathie chronique obstructive connue, est admis à l'hôpital en situation de crise aiguë. Un prélèvement de sang artériel est réalisé à l'admission (résultats A). En dépit d'une kinésithérapie et d'un traitement médical intensifs, sa situation se détériore (résultats B) et l'on décide de le placer sous ventilation artificielle. L'analyse est répétée 6 h après (résultats C) ; 12 h après, il fait une crise spasmique (résultats D).

Sang artériel :	A	B	C	D
Pco_2 (kPa)	9,5	11,0	7,7	5,7
(mmHg)	71,3	82,5	58,5	42.8
Ions hydrogène (nmol/l)	50	58	40	29
pH	7,30	7,24	7,40	7,54
Bicarbonate (mmol/l) (calculé)	35	35	34	35

Commentaires

Les résultats à l'admission (A) indiquent une acidose. Celle-ci est d'origine respiratoire, car la Pco_2 est augmentée. Toutefois, $[H^+]$ n'est que modérément élevée, suggérant l'existence d'une compensation rénale, comme c'est souvent le cas dans les situations de rétention chronique du dioxyde de carbone. L'augmentation du bicarbonate, qui signale une alcalose métabolique, est le résultat de l'augmentation compensatoire de l'excrétion rénale des ions hydrogène. En vérité, les causes les plus fréquentes d'augmentation de la concentration plasmatique du bicarbonate chez la personne âgée sont la rétention chronique de dioxyde de carbone et la déplétion potassique induite par les diurétiques (voir p. 32).

Une acidose plus sévère (B) se développe alors, proportionnelle à l'élévation de la Pco_2. Elle résulte d'un degré supplémentaire de rétention du dioxyde de carbone, sans augmentation correspondante de l'excrétion des ions hydrogène.

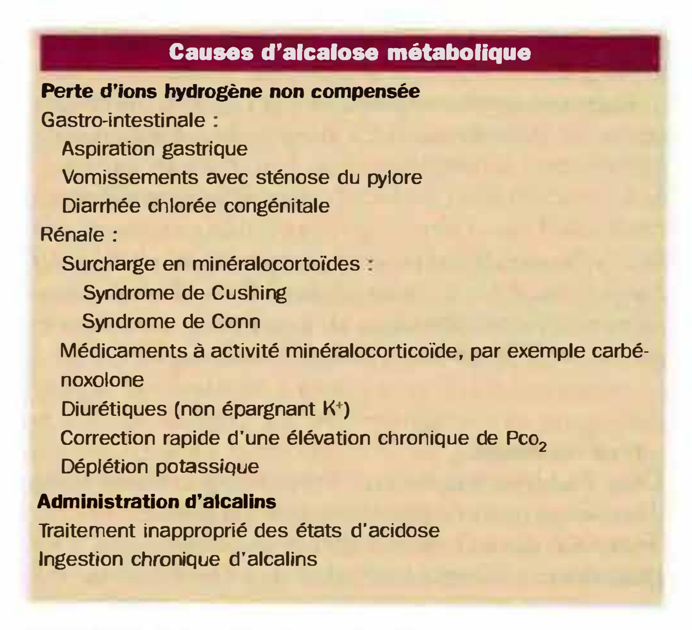
La ventilation artificielle abaisse rapidement la Pco_2 (C) ; $[H^+]$ est alors normale, même si la Pco_2 est encore élevée. Cela représente l'état stable normal de ce patient, avec une compensation rénale presque complète de l'acidose.

La ventilation continue amène la Pco_2 (D) dans l'intervalle de référence du sujet sain, mais au-dessous de l'état stable du patient. Il passe en alcalose et fait alors une crise spasmique. L'alcalose est due à la persistance d'une excrétion rénale élevée des ions hydrogène, en réponse à l'augmentation chronique de la Pco_2. L'adaptation de l'excrétion rénale des ions hydrogène à une variation de la Pco_2 prend plusieurs jours. De ce fait, une diminution rapide de la Pco_2 dévoile la réponse compensatoire secondaire, qui apparaît alors comme la seule anomalie acidobasique. Le mécanisme compensatoire d'une acidose respiratoire implique la création d'une alcalose métabolique.

Les profils biochimiques caractéristiques du sang artériel dans l'acidose respiratoire aiguë et chronique peuvent être résumés comme suit :

Acidose respiratoire

	Aiguë	Chronique
$[H^+]$	↑	Modérément ↑ ou à la limite supérieure de la normale
pH	↓	Modérément ↓ ou à la limite inférieure de la normale
PCO_2	↑	↑
$[HCO_3^-]$	Modérément ↑	↑



Causes d'alcalose métabolique

Perte d'ions hydrogène non compensée

Gastro-intestinale :

- Aspiration gastrique
- Vomissements avec sténose du pylore
- Diarrhée chlorée congénitale

Rénale :

- Surcharge en minéralocortoïdes :
  - Syndrome de Cushing
  - Syndrome de Conn
- Médicaments à activité minéralocorticoïde, par exemple carbénoxolone
- Diurétiques (non épargnant K^+)
- Correction rapide d'une élévation chronique de PCO_2
- Déplétion potassique

Administration d'alcalins

Traitement inapproprié des états d'acidose

Ingestion chronique d'alcalins

Figure 3.10 Causes d'alcalose métabolique.

Alcaloses métaboliques (non respiratoires)

L'alcalose métabolique est caractérisée par une élévation primaire de la concentration en bicarbonate du LEC, avec diminution en conséquence de la concentration en ions hydrogène $[H^+]$ (voir équation 3.5). Chez un sujet normal, l'augmentation de la concentration plasmatique du bicarbonate entraîne la diminution de la réabsorption tubulaire rénale et l'excrétion du bicarbonate dans l'urine. Pour déterminer une alcalose significative, il faut ingérer des quantités massives de bicarbonate.

Comme l'organisme est surtout un producteur de charge acide, on pourrait supposer qu'une alcalose métabolique serait corrigée par la production acide normale. En pratique, et contrairement à l'acidose métabolique et aux désordres respiratoires de la balance acidobasique, une alcalose métabolique peut persister même après correction de l'anomalie primaire. Il est donc nécessaire d'envisager les mécanismes susceptibles de produire une alcalose métabolique et ceux qui la perpétuent.

Les causes d'alcalose métabolique sont résumées à la figure 3.10. Une surcharge alcaline ne détermine qu'une alcalose transitoire, sauf si des facteurs supplémentaires permettent son maintien. Une perte disproportionnée de chlorures, par exemple lors du drainage d'un œdème sous l'effet d'un traitement diurétique, alors que l'excrétion urinaire du bicarbonate est faible, peut déterminer une alcalose métabolique mais, s'il n'y a que ce mécanisme, la perturbation est toujours modérée.

Le maintien d'une alcalose métabolique suppose une réabsorption rénale de bicarbonate élevée et inappropriée (pour autant que l'homéostasie des ions hydrogène soit impliquée). Les facteurs potentiellement responsables sont la diminution de volume du LEC, la surcharge en minéralocorticoïdes et la déplétion potassique.

En hypovolémie, il y a une augmentation du stimulus de réabsorption rénale du sodium (voir p. 18). La réabsorption du sodium dépend de la disponibilité d'anions appropriés. S'il y a un déficit relatif en chlorures comme, par exemple, dans les pertes de liquide gastrique ou le traitement par certains diurétiques, la neutralité électrochimique au cours de la réabsorption du sodium est maintenue par une augmentation de la réabsorption du bicarbonate et par l'excrétion d'ions hydrogène et potassium. Dans les surcharges en minéralocorticoïdes, l'alcalose est perpétuée par l'augmentation de l'excrétion urinaire des ions hydrogène, qui survient secondairement à l'augmentation de la réabsorption du sodium.

La correction d'une alcalose métabolique implique le traitement de la cause primaire et du mécanisme responsable de sa perpétuation. Le mécanisme compensatoire attendu correspond à une augmentation de la PCO_2, déterminant l'élévation du rapport $PCO_2/[HCO_3^-]$ et donc de $[H^+]$ (voir équation 3.5). Une concentration artérielle $[H^+]$ basse inhibe le centre respiratoire, provoquant une hypoventilation, et donc une augmentation de la PCO_2. Cependant, comme l'augmentation de PCO_2 est en elle-même un puissant stimulus de la respiration, cette compensation, en particulier dans l'alcalose métabolique chronique, subit une autolimitation. Dans la plupart des désordres chroniques, il peut y avoir une compensation significative, vraisemblablement parce que le centre respiratoire devient moins sensible au dioxyde de carbone. Toutefois, si l'hypoventilation entraînait une hypoxémie significative, celle-ci déterminerait une stimulation puissante de la respiration et empêcherait toute compensation supplémentaire.

Une alcalose métabolique due à la perte de liquide acide gastrique peut survenir chez les patients subissant une aspiration nasogastrique. Il n'y a généralement pas de vomissement si le pylore est fonctionnel, dans la mesure où la perte supplémentaire de sécrétions alcalines au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle contre-

balance l'effet de rétention des ions bicarbonate provoqué par les cellules pariétales gastriques. Dans les cas de sténose pylorique, les vomissements sont une cause peu fréquente d'alcalose métabolique, mais les perturbations engendrées peuvent être sévères ; les autres causes n'entraînent généralement pas un tel degré de sévérité.

Prise en charge

La prise en charge d'une alcalose métabolique dépend de la sévérité de l'affection et de la cause sous-jacente. Quand il y a une hypovolémie et une hypochlorémie, on peut corriger simultanément ces deux anomalies par une perfusion de soluté isotonique de chlorure de sodium (« sérum physiologique »), qui améliore également la perfusion rénale et permet l'excrétion de la charge en bicarbonate. Dans ces situations, il est fréquent d'associer une supplémentation potassique, même si ce n'est souvent pas nécessaire. Il est exceptionnel d'avoir à corriger en urgence une alcalose métabolique, par exemple par administration de chlorure d'ammonium.

L'alcalose modérée souvent associée à la déplétion potassique qui peut, par exemple, être induite par un diurétique nécessite rarement un traitement en elle-même, même s'il faut corriger l'hypokaliémie. Le traitement des surcharges en minéralocorticoïdes est abordé au chapitre 8.

Les caractéristiques de l'alcalose métabolique peuvent être résumées comme suit :

Alcalose métabolique	
$[H^+]$	↓
pH	↑
P_{CO_2}	↑
$[HCO_3^-]$	↑↑

Alcaloses respiratoires

Les principales causes d'alcalose respiratoire sont mentionnées à la figure 3.11. La caractéristique commune et la cause de l'alcalose sont la diminution de la P_{CO_2}, qui abaisse le rapport de la P_{CO_2} à la concentration en bicarbonate (voir équation 3.5). Dans l'alcalose respiratoire aiguë, $[H^+]$ diminue d'environ 5,5 nmol/l pour chaque palier de diminution de 1,0 kPa (7,5 mmHg) de la P_{CO_2}.

Cas clinique 3.4

Un homme âgé de 45 ans est admis à l'hôpital pour des vomissements persistants. Il a depuis longtemps des problèmes de dyspepsie, mais n'a jamais sollicité d'avis médical, préférant se traiter lui-même avec ses propres médicaments. À l'examen, il apparaît manifestement déshydraté et sa respiration est superficielle.

Bilan

Sang artériel :

	Ions hydrogène	28 nmol/l (pH 7,56)
	P_{CO_2}	7,2 kPa (54 mmHg)
	Bicarbonate (calculé)	45 mmol/l
sérum :	Sodium	146 mmol/l
	Potassium	2,8 mmol/l
	Urée	34,2 mmol/l

Un lavement baryté, réalisé après correction du trouble métabolique, révèle une sténose pylorique, due vraisemblablement à la cicatrisation d'un ulcère de l'estomac.

Commentaires

Le patient est en alcalose et, comme la P_{CO_2} est élevée, l'origine doit être métabolique. L'élévation de la P_{CO_2} résulte de l'hypoventilation compensatoire qui détermine une rétention de dioxyde de carbone. Dans l'alcalose métabolique chronique, comme c'est le cas ici, chaque augmentation de 1 mmol/l de la concentration en bicarbonate donne lieu classiquement à une augmentation de P_{CO_2} d'environ 0,1 kPa (0,75 mmHg).

L'alcalose résulte d'une perte non compensée d'ions hydrogène dans le liquide gastrique, avec rétention concomitante de bicarbonate. L'augmentation de l'urée est compatible avec les signes cliniques de déshydratation résultant d'une perte liquidienne. (Il faut noter que lorsque la déshydratation est provoquée par d'autres causes qu'une perte de liquide gastrique, l'augmentation de la concentration plasmatique de l'urée est plus vraisemblablement accompagnée d'une concentration plasmatique en bicarbonate abaissée et d'une kaliémie élevée, en conséquence de la diminution de la perfusion rénale.) La perte liquidienne stimule la réabsorption rénale du sodium, mais le sodium ne peut être réabsorbé qu'avec les ions chlorure ou en échange des ions hydrogène et potassium. Le liquide gastrique présente une concentration élevée de chlorures et les patients qui perdent des sécrétions gastriques deviennent hypochlorémiques. Cela implique que la réabsorption associée de sodium et de chlorure est moins importante que d'habitude. Toutefois, il semble que la préservation du volume du LEC prenne le pas sur le maintien de l'homéostasie acidobasique, et une réabsorption supplémentaire de sodium survient en échange d'ions hydrogène (perpétuant ainsi l'alcalose) et d'ions potassium (conduisant à une déplétion potassique). Cela permet d'expliquer le paradoxe apparent d'une urine acide chez un patient présentant une alcalose métabolique sévère. Il y a également une perte de potassium dans le liquide gastrique et, ainsi, les patients sont en état de déplétion potassique, mais continuent à perdre du potassium dans l'urine.

Causes d'alcalose respiratoire
Hypoxie
Altitude élevée
Anémie sévère
Maladie pulmonaire
Augmentation de la fréquence respiratoire
Stimulants respiratoires, par exemple salicylés
Atteintes cérébrales, par exemple traumatisme, infections et tumeurs
Insuffisance hépatique
Septicémie à Gram négatif
Syndrome d'hyperventilation primaire
Hyperventilation volontaire
Affections pulmonaires
Œdème pulmonaire
Embolie pulmonaire
Hyperventilation mécanique

Figure 3.11 Principales causes d'alcalose respiratoire.

La chute de la PCO_2 provoque une petite diminution de la concentration en bicarbonate. La compensation passe par la diminution de l'excrétion rénale des ions hydrogène, qui détermine alors une diminution de la concentration plasmatique du bicarbonate. Dans l'alcalose respiratoire, la compensation rénale se met en place plus lentement que dans l'acidose respiratoire. Si un plateau de PCO_2 est maintenu, une compensation maximale avec un nouvel état stable se développe en 36–72 h.

Prise en charge

Comme pour les autres perturbations de l'homéostasie acidobasique, la prise en charge des patients en alcalose respiratoire doit être dirigée vers la cause sous-jacente, même si cela est souvent impossible. Heureusement, une alcalose respiratoire chronique compensée n'est pas, en elle-même, dangereuse. Augmenter la PCO_2 dans l'air inspiré en faisant respirer le patient dans un sac en papier peut supprimer les manifestations cliniques d'hypocapnie aiguë dans les situations d'hyperventilation aiguë, mais il s'agit seulement d'une mesure temporaire, qui présente un risque d'hypoxie.

Les manifestations biochimiques d'alcalose respiratoire peuvent être résumées comme suit :

Alcalose respiratoire

	Aiguë	Chronique
$[H^+]$	↓	Modérément ↓ ou à la limite inférieure de la normale
pH	↑	Modérément ↑ ou à la limite supérieure de la normale
PCO_2	↓	↓
$[HCO_3^-]$	Modérément ↓	↓

INTERPRÉTATION DES GAZ DU SANG

Une pleine compréhension de la physiopathologie de l'homéostasie acidobasique est essentielle pour une interprétation correcte des examens de laboratoire, que l'on doit toujours considérer dans leur contexte clinique.

Le point de départ de toute évaluation devrait être la concentration des ions hydrogène ou le pH. Celui-ci indique si la perturbation prédominante est une acidose ou une alcalose. Toutefois, une valeur normale ne permet pas d'exclure un désordre acidobasique. Il peut s'agir d'une perturbation totalement compensée ou de deux perturbations primaires dont les conséquences sur le pH s'annulent réciproquement.

Si la PCO_2 est anormale, il peut y avoir une composante respiratoire. Si la PCO_2 est élevée dans une acidose, l'acidose est respiratoire et la comparaison de la concentration des ions hydrogène à celle prédite par la variation aiguë de PCO_2 indique s'il y a une composante métabolique supplémentaire ; celle-ci peut être de nature compensatoire. Si la PCO_2 est basse dans une acidose, l'acidose est alors métabolique et il y a une composante respiratoire supplémentaire, qui reflète le plus souvent la compensation. Un raisonnement similaire s'applique aux états d'alcalose. Un algorithme d'interprétation des gaz du sang est donné à la figure 3.12.

Comme la concentration en bicarbonate est calculée à partir de la PCO_2 et de $[H^+]$, elle ne donne pas d'information complémentaire par rapport à ces deux mesures seules. Cependant, prendre en compte la concentration en bicarbonate peut simplifier l'interprétation des gaz du sang. Cette concentration est toujours abaissée dans les acidoses métaboliques et augmentée dans les alcaloses métaboliques, en dehors de toute considération de compensation.

Les perturbations acidobasiques mixtes sont fréquentes et paraissent complexes. Un diagnostic correct suppose une approche logique et une bonne compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués ainsi que de la relation quantitative entre $[H^+]$ et PCO_2. Les modifications biochimiques caractéristiques de diverses perturbations de l'homéostasie acidobasique sont indiquées à la figure 3.13. Avec cette approche physiologique, les paramètres calculés, comme les bicarbonates « standard » et « l'excès de base », sont obsolètes.

Les bicarbonates « standard » correspondent à une estimation calculée de la concentration en bicarbonate que l'on observerait si la PCO_2 était normale, et reflètent donc seulement l'influence de la composante métabolique sur le taux de bicarbonate. L'excès de base est une estimation calculée des influences métaboliques sur la capacité tampon totale. Ces paramètres ont été introduits dans le but de différencier les composantes métaboliques et respiratoires des désordres acidobasiques, mais ils ne prennent pas en compte les réponses physiologiques normales. Des bicarbonates « standard » ou un

Cas clinique 3.5

Au cours d'une séance de travaux pratiques de physiologie, un étudiant en médecine est volontaire pour un prélèvement de sang artériel. L'enseignant prend le temps d'expliquer aux autres étudiants les modalités du prélèvement, et le volontaire devient alors extrêmement anxieux. En cours de prélèvement, il se plaint de fourmillements dans les doigts et les orteils.

Bilan

Sang artériel :

Ions hydrogène	30 nmol/l (pH 7,52)
Pco_2	3,5 kPa (26,3 mmHg)
Bicarbonate (calculé)	21 mmol/l

Commentaires

L'étudiant est en alcalose, avec une Pco_2 abaissée, de sorte que la perturbation est d'origine respiratoire. L'amplitude de diminution de $[H^+]$ indique qu'il n'y a ni compensation, ni perturbation acidobasique associée. La chute de la Pco_2 résulte de l'hyperventilation induite par l'anxiété et on n'attend aucune compensation dans un délai si bref. Les symptômes sont la conséquence de la diminution de la concentration du calcium ionisé, effet de l'alcalose.

Cas clinique 3.6

Une jeune femme est admise à l'hôpital, inconsciente, après un traumatisme crânien. La radiographie révèle une fracture du crâne et le CT-scan des contusions cérébrales multiples. La fréquence respiratoire est augmentée, à 38/min. Trois jours après l'admission, l'état de la patiente ne s'est pas amélioré.

Bilan

Sang artériel :

Ions hydrogène	36 nmol/l (pH 7,44)
Pco_2	3,6 kPa (29,3 mmHg)
Bicarbonate (calculé)	19 mmol/l

Commentaires

Il s'agit d'une alcalose respiratoire compensée. La Pco_2 est diminuée en conséquence de l'hyperventilation. $[H^+]$ est à la limite inférieure de la normale. Les anomalies de la respiration (hypo- et hyperventilation) sont fréquentes chez les patients ayant subi un traumatisme crânien. Une hyperventilation peut survenir dans les atteintes du tronc cérébral, suite à l'augmentation de la pression intracrânienne. Même si une Pco_2 basse est également caractéristique de la compensation respiratoire d'une acidose métabolique, le contexte clinique et la normalité de $[H^+]$ excluent ce diagnostic. De plus, la concentration en bicarbonate serait beaucoup plus basse dans une acidose métabolique.

Cas clinique 3.7

Une jeune femme est admise à l'hôpital 8 h après avoir ingéré une dose importante d'aspirine.

Bilan

Sang artériel :

Ions hydrogène	30 nmol/l (pH 7,53)
Pco_2	2,0 kPa (15 mmHg)

Commentaires

La patiente est en alcalose et la Pco_2 abaissée oriente vers une origine respiratoire. Cependant, $[H^+]$ n'est pas abaissée en proportion de la chute rapide de Pco_2. Les résultats seraient compatibles avec une alcalose respiratoire chronique compensée, mais une Pco_2 si abaissée serait exceptionnelle et cette interprétation n'est pas compatible avec le contexte clinique. L'autre possibilité est la coexistence d'une alcalose respiratoire aiguë et d'une acidose métabolique. Cette association est caractéristique de l'intoxication par les salicylés, où la stimulation respiratoire initiale détermine une alcalose respiratoire, suivie ultérieurement d'une acidose métabolique, lorsque les effets métaboliques des salicylés deviennent prédominants.

Ce cas clinique illustre l'importance de la prise en compte du contexte clinique dans l'analyse des désordres acidobasiques. Dans ce cas, le calcul du trou anionique aurait pu être contributif. Il aurait été augmenté en présence d'anions organiques, suggérant la coexistence d'une acidose métabolique, mais normal dans une alcalose respiratoire compensée.

excès de base anormaux indiquent la présence d'une acidose ou d'une alcalose métabolique. Toutefois, ils ne permettent pas de savoir si la perturbation observée est un élément d'un trouble mixte, ou si elle est en relation avec un phénomène de compensation physiologique.

LE TRANSPORT DE L'OXYGÈNE ET SES PERTURBATIONS

Chez les patients présentant des troubles respiratoires, une perturbation de la pression partielle en oxygène (Po_2) est parfois plus importante sur le plan clinique qu'une Pco_2 anormale ou une concentration $[H^+]$ anormale. Bien que l'oxygène et le dioxyde de carbone soient transportés parallèlement entre les alvéoles et la circulation sanguine, mais dans des directions opposées, leurs pressions partielles respectives ne se modifient pas nécessairement de façon réciproque. Il y a deux raisons à cela ; tout d'abord, le dioxyde de carbone est généralement plus diffusible que l'oxygène, de sorte que, dans l'œdème pulmonaire ou une maladie interstitielle,

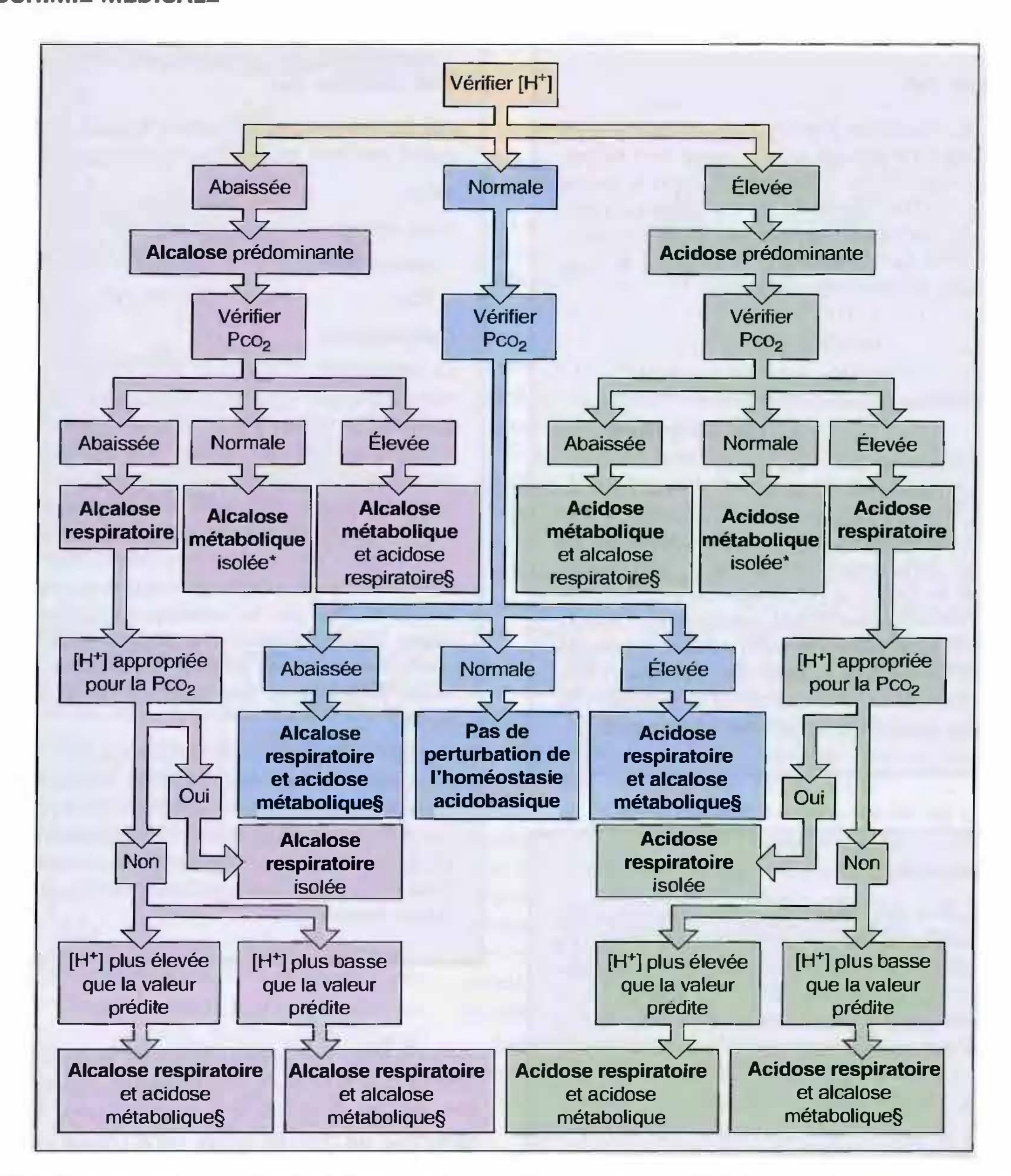


Figure 3.12 Algorithme d'analyse des gaz du sang. Quand deux perturbations sont associées, celle qui prédomine est mentionnée en caractères gras.
§ Indique une perturbation pouvant traduire un mécanisme de compensation physiologique, ou correspondre à un processus pathologique coexistant.
* Parce que la compensation des désordres métaboliques se développe rapidement, un trouble métabolique « pur » (c'est-à-dire non compensé) survient rarement, sauf si la réponse respiratoire normale est abolie (par exemple chez un patient ventilé). En situation aiguë, la compensation d'une alcalose métabolique est moins efficace que celle d'une acidose.

l'hypoxémie s'installe mais la PCO_2 peut ne pas augmenter ; ensuite, il y a très peu d'oxygène transporté en solution dans le sang, et dans les conditions normales, l'hémoglobine est presque entièrement saturée par l'oxygène. Il en résulte que l'hyperventilation ne peut pas augmenter significativement la PO_2 artérielle, mais peut diminuer la PCO_2. On retrouve une PO_2 augmentée seulement chez les patients sous oxygénothérapie, qui détermine une augmentation de la PO_2 inspirée.

La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, qui relie la PO_2 au pourcentage de saturation maximale de l'hémoglobine par l'oxygène, est de type sigmoïde (figure 3.14). Il en résulte qu'une chute considérable de la PO_2 peut survenir sans effet significatif sur la quantité d'oxy-

	Acidose			Alcalose		
	Métabolique	Respiratoire		Métabolique	Respiratoire	
		Aiguë	Chronique		Aiguë	Chronique
$[H^+]$	↑	↑	Modérément ↑ ou LSN	↓	↓	Modérément ↓ ou LIN
pH	↓	↓	Modérément ↓ ou LIN	↑	↑	Modérément ↑ ou LSN
P_{CO_2}	↓	↑	↑	↑	↓	↓
$[HCO_3^-]$	↓↓	Modérément ↑	↑	↑↑	Modérément ↓	↓

Figure 3.13 Modifications biochimiques caractéristiques des perturbations de l'homéostasie acidobasique. LIN : limite inférieure de la normale ; LSN : limite supérieure de la normale.

Cas clinique 3.8

Un homme âgé est hospitalisé dans un état confusionnel. Il présente une dyspnée et une toux productive. Il est incapable de répondre de façon cohérente aux questions qui lui sont posées, mais l'un des secouristes sait qu'il est diabétique de type 1, avec des antécédents anciens de bronchite chronique.

Bilan

Sang artériel :

Ions hydrogène	66 nmol/l (pH 7,18)
P_{CO_2}	7,4 kPa (55,5 mmHg)

Commentaires

Le patient est en acidose et l'augmentation de la P_{CO_2} indique une composante respiratoire. Cependant, $[H^+]$ est plus élevée que ce que l'on attend dans une acidose respiratoire aiguë avec une P_{CO_2} de cette valeur. De ce fait, il doit y avoir en plus une composante métabolique à l'acidose.

Sur la base des résultats seuls, il est impossible de déterminer si la perturbation respiratoire est de nature aiguë ou chronique. Ce tableau pourrait, par exemple, représenter le résultat du développement simultané d'une acidose aiguë, respiratoire et métabolique. D'un autre côté, il est aussi compatible avec l'existence d'une acidose métabolique chez un patient présentant une rétention chronique de dioxyde de carbone. Étant donné que le patient est connu pour sa bronchite chronique, la deuxième interprétation est la plus vraisemblable.

gène transporté dans le sang. La saturation chute seulement à 90 % quand la P_{O_2} diminue autour de 8 kPa, mais si la P_{O_2} baisse davantage, la saturation diminue rapidement.

Il y a de nombreuses causes d'hypoxémie (figure 3.15). Les mécanismes de l'hypoxémie associée à l'hypoventilation, à un shunt artérioveineux ou à une altération de la diffusion sont une évidence. Cependant, dans plusieurs maladies respiratoires, comme le collapsus pulmonaire ou la pneumonie, il y a un déséquilibre entre la ventilation et la perfusion des alvéoles. Le sang quittant les alvéoles faiblement ventilées mais bien perfusées aura une P_{O_2} basse et une P_{CO_2} élevée. L'effet sur la P_{CO_2} peut être compensé dans les alvéoles normalement ventilées et perfusées, par hyperventilation. Celle-ci élimine l'excès de dioxyde de carbone, mais ne peut pas compenser la P_{O_2} abaissée dans le sang issu des alvéoles faiblement ventilées, car l'hémoglobine du sang provenant des alvéoles bien perfusées est totalement saturée et, de ce fait, la quantité d'oxygène transporté ne peut pas être augmentée. Les alvéoles faiblement perfusées représentent donc un espace mort. Avec un déséquilibre ventilation/perfusion modéré, la P_{O_2} est diminuée et la P_{CO_2} est normale ou même diminuée. En cas de déséquilibre sévère, l'hyperventilation ne peut plus compenser en augmentant l'élimination du dioxyde de carbone à partir des alvéoles normalement ventilées et perfusées, et la P_{CO_2} s'élève.

Bien qu'une P_{O_2} artérielle appropriée soit essentielle à l'oxygénation normale des tissus, ce n'est pas le seul facteur impliqué. La quantité d'oxygène délivrée aux tissus dépend de la *teneur* en oxygène du sang artériel et de la perfusion tissulaire.

La teneur en oxygène du sang dépend de la concentration de l'hémoglobine et de son degré de saturation, qui est fonction de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et de la P_{O_2}. La saturation de l'hémoglobine peut être mesurée in vitro ou, plus classiquement en pratique clinique, in vivo, avec un oxymètre. Ce type d'appareil, qui mesure également les pulsations, est très léger et se place au niveau du lobe de l'oreille ou du bout du doigt. Il mesure la saturation de l'oxygène en suivant l'absorption de la lumière par l'oxy- et la désoxyhémoglobine dans le tissu sous-jacent. Différents facteurs peuvent affecter l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, et donc le pourcentage de saturation, pour une valeur de P_{O_2} donnée. Le 2,3-bisphosphoglycérate (2,3-BPG) est

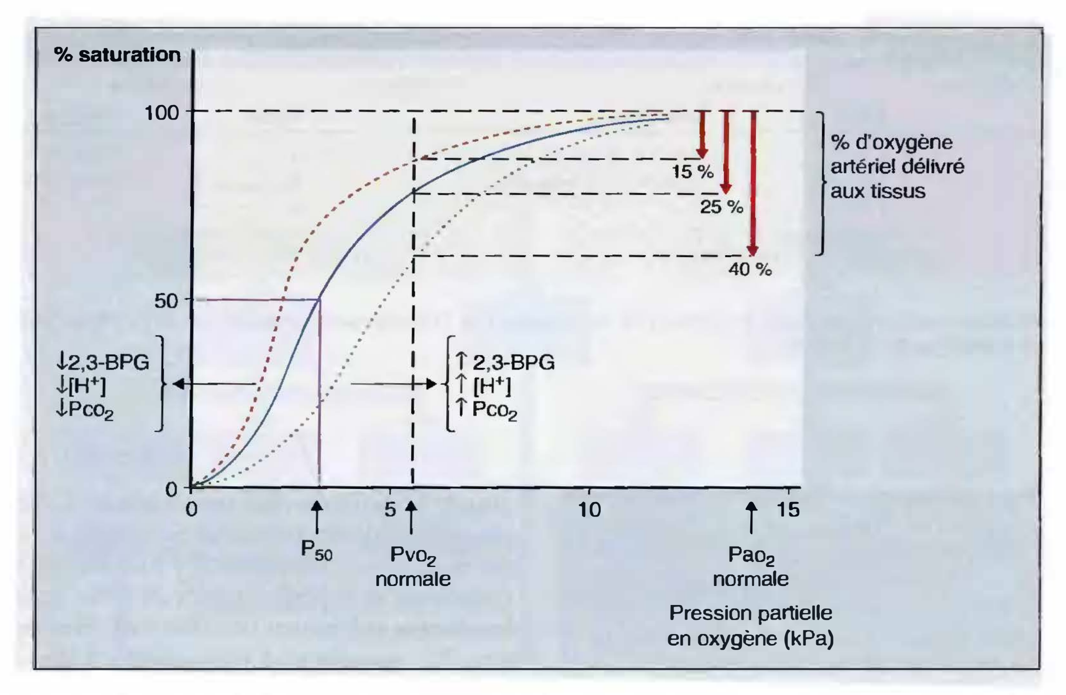


Figure 3.14 Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. Les valeurs normales de Po_2 artérielle et veineuse sont indiquées. L'effet d'un déplacement de la courbe, vers la droite ou vers la gauche, sur la quantité d'oxygène délivrée aux tissus est également mentionné. Un déplacement vers la droite détermine une augmentation de la délivrance, vers la gauche une diminution. La P_{50} correspond à la valeur de Po_2 pour laquelle l'hémoglobine est saturée à 50 % par l'oxygène. 2,3-BPG : 2,3-bisphosphoglycérate.

Hypoxémies	
Causes	**Mécanismes**
Oxygène inspiré bas	Po_2 alvéolaire basse
Pression barométrique faible	
Faible % d'oxygène dans l'air inspiré	
Hypoventilation alvéolaire	Po_2 alvéolaire basse
Dépression respiratoire	
Maladie neuromusculaire	
Shunt artérioveineux	Mélange de sang
Cyanose congénitale	artériel (Po_2 élevée)
Maladie cardiaque	et de sang veineux
	(Po_2 basse)
Altération de la diffusion	Oxygénation artérielle
Fibrose pulmonaire	inefficace malgré une
	Po_2 alvéolaire normale
Altération du rapport	Le sang irrigue des
ventilation/perfusion	territoires pulmonaires
Bronchopneumopathie	non ventilés et n'est
chronique obstructive	pas oxygéné

Figure 3.15 Causes et mécanismes des hypoxémies.

un important élément de régulation physiologique. Une augmentation du 2,3-BPG dans les globules rouges entraîne un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la droite, ce qui facilite la délivrance de l'oxygène aux tissus (figure 3.14). Les taux de 2,3-BPG sont augmentés dans l'hypoxémie chronique. L'acidose et l'augmentation de la PCO_2 déplacent également la courbe vers la droite.

La perfusion tissulaire dépend du débit cardiaque et des résistances vasculaires périphériques. De ce fait, l'hypoxie tissulaire peut être déterminée non seulement par l'hypoxémie mais aussi par l'anémie, l'altération de la fonctionnalité de l'hémoglobine, la diminution du débit cardiaque ou la vasoconstriction. Même si la délivrance de l'oxygène aux tissus est correcte, son utilisation peut être perturbée par des poisons comme le cyanure.

L'augmentation de la concentration plasmatique du lactate (résultant du métabolisme anaérobie) est souvent considérée comme un indice d'hypoxie tissulaire, mais il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un signe relativement tardif. Lorsque son augmentation est détectable, il peut déjà y avoir des dommages tissulaires irréversibles.

Résumé

- L'**homéostasie acidobasique** dépend des systèmes tampons présents dans les tissus et la circulation sanguine, de l'excrétion des acides par les reins et de l'élimination du dioxyde de carbone (dont l'hydratation entraîne la formation d'acide carbonique) au niveau pulmonaire.
- **La concentration sanguine en ions hydrogène est directement proportionnelle à la pression partielle en dioxyde de carbone (Pco_2), et inversement proportionnelle à la concentration en bicarbonate,** qui représente le principal tampon extracellulaire.
- L'**acidose** (augmentation de [H^+]) peut être due à la rétention du dioxyde de carbone (**acidose respiratoire**), ou à l'ingestion/l'augmentation de la production/la diminution d'excrétion d'un acide ou bien à la perte de bicarbonate (**acidose métabolique** ou non respiratoire). L'**alcalose** peut être provoquée par l'hyperventilation (**alcalose respiratoire**), entraînant une diminution de la Pco_2, ou par l'augmentation de l'excrétion acide (**alcalose métabolique** ou non respiratoire).
- Les **mécanismes physiologiques de compensation** s'opposent aux variations de [H^+] ; la compensation se traduit en effet par la genèse de la perturbation opposée ; par exemple, dans l'acidose respiratoire, la compensation passe par l'augmentation de l'excrétion rénale acide.
- La **correction** complète d'une acidose ou d'une alcalose nécessite généralement le traitement de la cause sous-jacente.
- Les **perturbations mixtes**, avec composante respiratoire et non respiratoire, surviennent fréquemment. Même dans ces situations, le diagnostic s'appuie sur l'évaluation clinique et l'interprétation logique de la concentration artérielle en ions hydrogène et de la pression partielle en dioxyde de carbone.
- Le **maintien d'une Po_2 artérielle normale** suppose une proportion adéquate d'oxygène dans l'air inspiré ainsi qu'une perfusion et une ventilation alvéolaires normales. La **teneur en oxygène du sang** dépend de la Po_2, de la teneur en hémoglobine des hématies et de la fonctionnalité de l'hémoglobine ; l'**apport d'oxygène aux tissus** dépend en outre de la qualité de la perfusion tissulaire.

REINS

INTRODUCTION

Les reins ont trois fonctions principales : (1) excrétion des déchets du métabolisme ; (2) maintien du volume et de la composition du liquide extracellulaire (LEC) ; et (3) synthèse hormonale. Chaque rein est constitué d'environ 1 million d'unités fonctionnelles, les néphrons.

Les reins sont richement vascularisés et reçoivent physiologiquement environ 25 % du débit cardiaque. Celui-ci est distribué essentiellement au réseau capillaire glomérulaire, qui agit comme un filtre à haute pression. Le sang est séparé de la lumière du néphron par trois couches cellulaires : les cellules endothéliales capillaires, la membrane basale et les cellules épithéliales du néphron (figure 4.1). Les cellules endothéliales et épithéliales sont en contact étroit avec la membrane basale ; les cellules endothéliales sont fenestrées et il n'y a pas de contact continu entre les cellules épithéliales et la membrane, de sorte que la membrane est exposée d'un côté au sang, et de l'autre côté à la lumière du néphron.

Le filtrat glomérulaire est un ultrafiltrat du plasma ; il a, de ce fait, une composition voisine de celle du plasma, à l'exception des protéines dont il est presque totalement dépourvu. En effet, l'endothélium représente une barrière pour les globules rouges et les globules blancs, et la membrane basale, bien que perméable à l'eau et aux

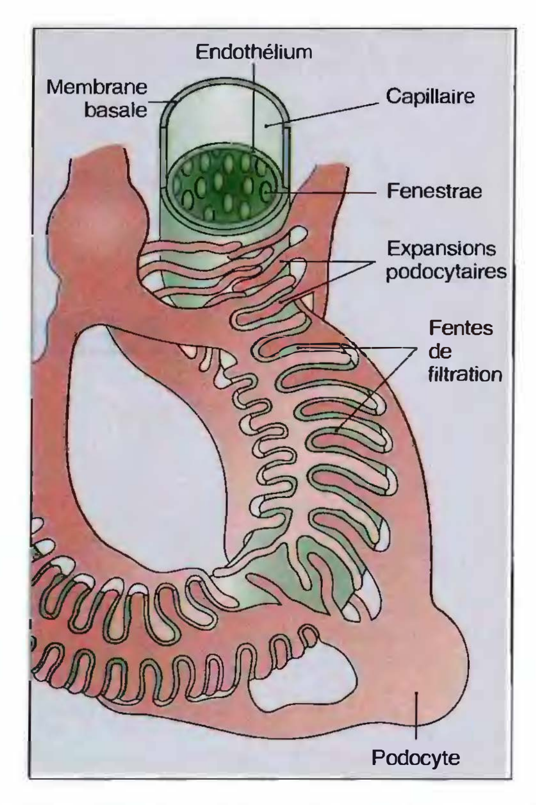


Figure 4.1 Schéma d'un capillaire glomérulaire, montrant les fenestrae des cellules endothéliales, la membrane basale et les cellules endothéliales (podocytes) à longues expansions ménageant des fentes de filtration interpodocytaires.

substances de faibles poids moléculaires, est largement imperméable aux macromolécules. Cette imperméabilité est liée à la fois à la taille et à la charge électrique des molécules. Les protéines de poids moléculaire inférieur à celui de l'albumine (68 kDa) sont filtrées librement ; les molécules chargées négativement sont moins facilement filtrées que celles chargées positivement. La quasi-totalité des protéines du filtrat glomérulaire est réabsorbée et catabolisée au niveau des cellules tubulaires contournées proximales, de sorte que l'excrétion protéique urinaire normale est inférieure à 150 mg/24 h.

La filtration est un phénomène passif. Le débit total de filtration des reins est principalement déterminé par la différence entre la pression sanguine dans les capillaires glomérulaires et la pression hydrostatique dans la lumière du néphron, la nature de la membrane basale glomérulaire et le nombre de glomérules. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) normal est approximativement de 120 ml/min, équivalent à un volume d'environ 170 l/24 h. Cependant, la production de l'urine est seulement de 1–2 l/24 h, en fonction de l'apport liquidien ; la plus grande partie du filtrat est réabsorbée ultérieurement le long du néphron.

Le filtrat glomérulaire passe dans le tube contourné proximal où il est réabsorbé en grande partie. En situation physiologique, la totalité du glucose, des acides aminés, du potassium et du bicarbonate, et environ 75 % du sodium sont réabsorbés à ce niveau, de façon isotonique selon des mécanismes nécessitant de l'énergie.

L'hyperosmolalité médullaire, qui est essentielle pour la réabsorption ultérieure de l'eau, est générée par un mécanisme de contre-courant, résumé à la figure 4.2. Les ions chlorure, accompagnés du sodium, sont extraits de la branche ascendante de l'anse de Henle vers le liquide interstitiel environnant, et diffusent alors dans la branche descendante. Comme la branche ascendante de l'anse de Henle est imperméable à l'eau, le résultat net est un échange d'ions sodium et chlorure entre les branches ascendante et descendante. Ce phénomène modifie l'osmolalité du liquide à l'intérieur du néphron et celle du liquide interstitiel environnant. Un gradient d'osmolalité s'établit entre la jonction corticomédullaire, isotonique, et la zone médullaire profonde, extrêmement hypertonique (environ 1200 mosmol/l). La diffusion de l'urée, du canal collecteur vers l'interstitium et, de là, dans l'anse de Henle, représente aussi une contribution importante à l'hypertonicité médullaire. Il est important de noter que la capacité de concentration urinaire est altérée chez les enfants dénutris, mais qu'elle peut être restaurée en augmentant leur ration protéique alimentaire ou même en supplémentant par l'urée.

Le liquide tubulaire se dilue de plus en plus, au fur et à mesure de son passage dans la branche ascendante de l'anse de Henle, du fait de l'extraction continuelle des ions sodium et chlorure. Le liquide qui entre dans le tube contourné distal est hypotonique (approximativement 150 mosmol/l) par rapport au filtrat glomérulaire. Une dilution supplémentaire a lieu dans le premier segment du tube contourné distal.

Environ 90 % du sodium filtré et 80 % de l'eau filtrée ont été réabsorbés à partir du filtrat glomérulaire au moment où celui-ci aborde le tube contourné distal. Dans le tube distal, une réabsorption supplémentaire de sodium a lieu, en partie contrôlée par l'aldostérone ; elle détermine un gradient électrochimique qui engendre la sécrétion d'ions potassium et hydrogène. L'ammoniac, également sécrété au niveau du tube distal, tamponne les ions hydrogène, excrétés sous forme d'ions ammonium (voir p. 41).

Alors que le tube proximal est responsable d'une réabsorption massive du filtrat glomérulaire, le tube distal exerce un contrôle fin sur la composition du liquide tubulaire, en fonction des besoins de l'organisme.

Le liquide tubulaire passe alors dans les canaux collecteurs, qui s'étendent jusque dans la partie médullaire hypertonique et délivrent l'urine dans le système caliciel. Les cellules délimitant les canaux collecteurs sont normalement imperméables à l'eau. La vasopressine (hormone

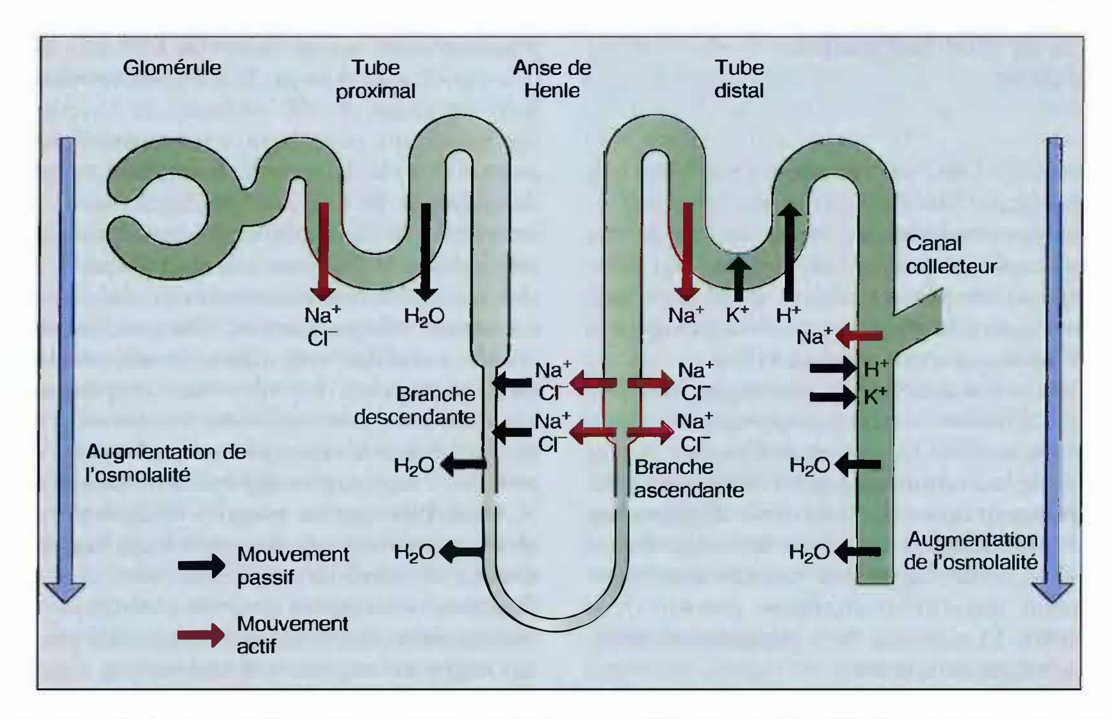


Figure 4.2 Mouvements des ions principaux, mouvement passif de l'eau et modifications de l'osmolalité au sein du néphron. Dans la branche ascendante de l'anse de Henle, les ions chlorure font l'objet d'un transport actif, en association aux ions sodium, afin de maintenir la neutralité électrochimique.

antidiurétique, ADH) les rend perméables en stimulant l'incorporation des aquaporines (canaux hydriques) aux membranes cellulaires et en permettant à l'eau d'être réabsorbée de façon passive, en réponse au gradient osmotique entre la lumière des canaux et le liquide interstitiel. Ainsi, en l'absence de vasopressine, il y a production d'une urine diluée ; en sa présence, l'urine est concentrée. Une petite réabsorption de sodium se produit également au niveau des canaux collecteurs, par stimulation de l'aldostérone.

Comme le DFG normal est d'environ 120 ml/min, un volume liquidien équivalent au LEC entier est filtré toutes les 2 h. Les processus pathologiques affectant le rein ont de ce fait une incidence potentielle considérable sur l'homéostasie hydroélectrolytique et sur l'excrétion des produits de déchet.

Les reins sont aussi des organes endocrines importants, qui produisent la rénine, l'érythropoïétine et le calcitriol. Il peut y avoir une atteinte de la sécrétion de ces hormones dans les pathologies rénales. De plus, plusieurs autres hormones sont inactivées ou excrétées par les reins, et leurs concentrations sanguines peuvent être également affectées par les maladies rénales.

PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES DE LA FONCTION RÉNALE

Les pathologies touchant le rein peuvent entraîner des atteintes spécifiques de la fonction glomérulaire ou de la fonction tubulaire, mais les désordres isolés de la fonction tubulaire sont relativement rares. Dans l'insuffisance rénale aiguë et chronique, il y a effectivement une perte de fonction de l'ensemble des néphrons et, comme le processus de filtration est essentiel à la formation de l'urine, les tests de la fonction glomérulaire sont presque toujours requis dans l'exploration et la prise en charge de tout patient souffrant d'une maladie rénale. La fonction principale des glomérules est de filtrer l'eau et les composés de faibles poids moléculaires du sang, tandis que les cellules et les substances de hauts poids moléculaires sont retenues. Les paramètres les plus souvent utilisés sont ceux qui évaluent le DFG ou l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire.

Il faut noter que le DFG diminue avec l'âge (proportionnellement plus chez l'homme que chez la femme) et cet élément doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

Détermination du débit de filtration glomérulaire (DFG)

Clairance

On peut estimer le DFG en mesurant l'excrétion urinaire d'une substance filtrée en totalité par les glomérules et non sécrétée, réabsorbée ou métabolisée au niveau tubulaire. Sur un plan expérimental, l'inuline (un polysaccharide végétal) remplit ces critères. Le volume sanguin totalement épuré de l'inuline en 1 min est appelé la clairance de l'inuline et correspond au DFG.

La mesure de la clairance de l'inuline impose une perfusion sanguine d'inuline et n'est pas applicable à la pratique clinique de routine. La mesure de clairance la plus utilisée est celle de la créatinine. Cette substance endogène dérive principalement du métabolisme de la créatine musculaire et sa production journalière est relativement constante, même si elle dépend de la masse musculaire totale. Une petite quantité de créatinine provient de la ration alimentaire. La clairance de la créatinine est calculée à partir de la formule suivante :

$$\text{Clairance} = \frac{U \times \dot{V}}{P} \text{ ml/min} \qquad (4.1)$$

U = concentration urinaire de la créatinine (μmol/l)
$\dot{V}$ = débit urinaire (ml/min ou [l/24 h]/1,44)
P = concentration plasmatique de la créatinine (μmol/l)
Chez l'adulte, la clairance de la créatinine est normalement proche de 120 ml/min, corrigée par la surface corporelle standard de 1,73 m^2. Il faut noter que la formule de calcul est valable seulement à l'état stable, c'est-à-dire lorsque la fonction rénale ne varie pas de façon aiguë.

La mesure précise de la clairance de la créatinine est difficile, particulièrement en ambulatoire, parce qu'il est nécessaire d'obtenir un échantillon urinaire complet sur une période de temps bien déterminée. Le temps de collection est généralement de 24 h, mais les patients peuvent oublier la période précise ou bien simplement oublier de recueillir une miction. Aux patients incontinents, le recueil peut paraître difficile voire impossible. Il est connu que certains patients ajoutent de l'eau ou les urines d'une autre personne, espérant ainsi montrer à leur médecin qu'ils ont suivi scrupuleusement ses recommandations.

Il est parfois plus pratique et fiable d'adapter la période de recueil au mode de vie du patient (par exemple sur toute la nuit). L'heure de la dernière miction (non conservée) avant le coucher est notée ; toutes les mictions nocturnes sont recueillies, jusqu'à la première du matin qui est conservée. L'heure est notée et un prélèvement sanguin est réalisé le matin même en vue du dosage de la créatinine. Dans la mesure où le temps de recueil des urines est connu, et le recueil complet, toute période de recueil peut être envisagée.

La créatinine est sécrétée par les tubules rénaux de façon active, de sorte que la clairance de la créatinine est plus élevée que la vraie valeur du DFG. La différence est peu significative lorsque le DFG est normal, mais lorsqu'il est abaissé (< 10 ml/min), la sécrétion tubulaire représente une contribution majeure à l'excrétion de la créatinine, et la clairance de la créatinine surestime significativement le DFG. L'incidence de la dégradation intestinale de la créatinine devient également significative lorsque le DFG est très bas. Enfin, le calcul de la clairance de la créatinine nécessite deux dosages et une mesure de volume urinaire. Chaque détermination a sa propre variabilité qui affecte la précision du résultat final. Même chez des sujets très compliants, étudiés en situation idéale, le coefficient de variation des mesures de clairance de la créatinine peut aller jusqu'à 10 %, et il peut être 2 à 3 fois plus élevé chez un patient tout-venant.

Ainsi, bien que les mesures de clairance de la créatinine représentent une demande fréquente dans les laboratoires de biochimie clinique, elles sont parfois peu fiables et ne devraient pas être réalisées en dehors d'un contexte bien défini. En fait, une mesure exacte du DFG est rarement requise. Les indications correspondantes sont l'évaluation des donneurs d'organes potentiels, l'exploration des patients présentant des désordres mineurs de la fonction rénale et le calcul de la posologie initiale de médicaments néphrotoxiques, éliminés par excrétion rénale. Une alternative à la mesure classique de la clairance de la créatinine est l'estimation par calcul, à partir de la concentration sérique, en utilisant la formule de Cockroft-Gault. Celle-ci prend en compte l'incidence de l'âge, du poids corporel et du sexe, et permet de pallier l'imprécision liée à la nécessité d'un recueil urinaire complet, exactement défini dans le temps, et au dosage de la créatinine urinaire. La formule est :

$$\text{Clairance estimée (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge en années})(\text{poids en kg}) \times (\text{pour la femme})\ 0{,}85}{[\text{créatinine}]\ \text{sérique en } \mu\text{mol/l} \times 0{,}81}$$

En pratique, la plupart des patients présentant une maladie rénale bien établie n'ont pas besoin de mesures répétées de la clairance de la créatinine : leur fonction rénale est évaluée de façon plus fiable par des dosages itératifs de la créatinine plasmatique (voir plus loin).

À l'hôpital, où l'on a plus facilement accès à des méthodes isotopiques et à des mesures de radioactivité, la technique de référence pour l'évaluation du DFG repose sur l'injection d'EDTA (acide éthylène-diamine-tétra-acétique) marqué au ^{51}Cr ou de ^{125}I-iothalamate. Ces substances sont complètement filtrées par les glomérules et ne sont pas sécrétées ou réabsorbées par les tubules. On peut faire des prélèvements sanguins répétés après injection de l'isotope et calculer le DFG à partir de la cinétique de diminution de la radioactivité au fur et à mesure de l'élimination du composé radio-marqué, ou

bien prélever des échantillons sanguins et urinaires et calculer une clairance standard.

Créatinine plasmatique

La concentration plasmatique de la créatinine est le marqueur biochimique de la fonction glomérulaire le plus simple et le plus fiable. La consommation de viande peut augmenter la concentration plasmatique de la créatinine jusqu'à 30 %, 7 h après le repas, et il est donc recommandé de réaliser les prélèvements sanguins le matin à jeun. Un exercice physique aigu peut également déterminer une augmentation, modérée et transitoire, de la concentration. La concentration plasmatique de la créatinine est liée à la masse musculaire et, de ce fait, un taux de 120 μmol/l peut être considéré comme normal chez un jeune sportif, alors qu'il suggère déjà une altération de la fonction rénale, pas nécessairement significative sur le plan clinique, chez une femme mince, âgée de 70 ans. Même si la masse musculaire a tendance à diminuer avec l'âge, comme le DFG diminue également, la concentration plasmatique de la créatinine reste pratiquement constante.

L'intervalle de référence de la créatinine plasmatique dans la population adulte est de 60–120 μmol/l, mais d'un jour à l'autre, la variation intra-individuelle est inférieure à cette amplitude. L'équation 4.1 indique que la concentration plasmatique de la créatinine est inversement reliée au DFG. Le DFG peut diminuer de 50 % avant que la créatininémie n'augmente au-delà de l'intervalle de référence ; la concentration plasmatique de la créatinine double alors pour chaque diminution supplémentaire de 50 % du DFG. Par conséquent, une créatinine plasmatique normale n'implique pas nécessairement une fonction rénale normale, bien qu'une augmentation de la créatinine plasmatique traduise généralement une altération de la fonction rénale (figure 4.3).

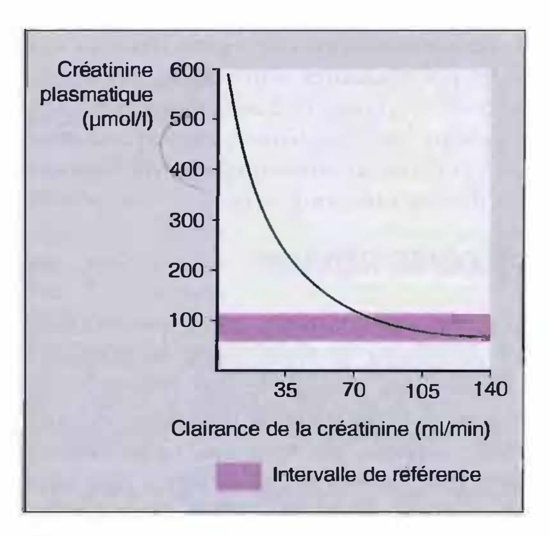


Figure 4.3 Relation entre la clairance de la créatinine et la concentration plasmatique de la créatinine.

De plus, une variation de la concentration de la créatinine, dans la mesure où elle se situe au-delà des limites normales de la variabilité analytique et biologique, suggère bien une modification du DFG, même si les valeurs restent dans les intervalles de référence (voir cas clinique 1.2).

Des variations de la concentration plasmatique de la créatinine surviennent indépendamment de la fonction rénale, en relation avec l'évolution de la masse musculaire. Ainsi, on observe une diminution en cas de jeûne et dans l'amaigrissement, en postopératoire et chez les patients traités par corticostéroïdes ; une augmentation survient en phase de renutrition. Toutefois, ces sources de variation n'entraînent généralement pas d'erreur de diagnostic.

Au cours de la grossesse, le DFG augmente. Cet élément est proportionnellement plus important que l'augmentation de la synthèse de créatinine observée lors de la grossesse, et résulte en une diminution de la concentration plasmatique de la créatinine.

Urée plasmatique

L'urée est synthétisée dans le foie et résulte primitivement des réactions de désamination des acides aminés. Son élimination dans l'urine est la voie principale d'excrétion de l'azote. Elle est filtrée au niveau glomérulaire, mais il y a une réabsorption tubulaire significative par diffusion passive.

Bien que la concentration plasmatique de l'urée soit souvent utilisée comme indice de la fonction glomérulaire, le dosage de la créatinine plasmatique est un moyen d'évaluation plus précis. La production de l'urée augmente avec la ration protéique alimentaire, dans les états hypercataboliques, et par absorption d'acides aminés et de peptides après une hémorragie gastro-intestinale. Inversement, la production diminue si la ration protéique alimentaire est insuffisante, et parfois chez les patients présentant une pathologie hépatique. La réabsorption tubulaire augmente si le débit urinaire diminue (par exemple dans une déplétion hydrique), ce qui peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'urée, même si la fonction rénale est normale.

Les facteurs de variation du rapport urée/créatinine plasmatique sont résumés à la figure 4.4. Les variations de la concentration plasmatique de l'urée sont un signe d'altération de la fonction rénale, mais il est important de prendre en considération toutes les influences extrarénales avant d'attribuer l'origine de ces variations à un dysfonctionnement rénal.

L'urée diffuse facilement à travers les membranes de dialyse et, au cours d'une dialyse rénale, la diminution de l'urée plasmatique est un indice peu fiable de l'élimination des autres substances toxiques.

Cystatine C

Ce peptide de bas poids moléculaire (13 kDa) est produit par toutes les cellules nucléées, sans influence de

Causes à l'origine d'anomalies du rapport plasmatique urée/créatinine	
Augmentation	**Diminution**
Consommation protéique élevée	Consommation protéique faible
Saignement gastro-intestinal	Dialyse
État d'hypercatabolisme	Pathologie hépatique sévère
Déshydratation	
Stase urinaire	
Atrophie musculaire*	
Amputation*	

Figure 4.4 Causes à l'origine d'anomalies du rapport plasmatique urée/créatinine.
* Causes de diminution de la synthèse de créatinine ; les autres situations affectent primitivement la concentration de l'urée.

l'inflammation ou de tout autre processus pathologique. Il est éliminé du plasma par filtration glomérulaire et sa concentration plasmatique est un reflet du DFG. Il apparaît comme un marqueur d'altération de la fonction glomérulaire plus sensible que la créatininémie ou la clairance de la créatinine, mais on manque encore de recul pour envisager de substituer son dosage aux autres déterminations.

Évaluation de l'intégrité de la barrière glomérulaire

L'altération de l'intégrité de la barrière glomérulaire provoque la filtration de grosses molécules, normalement retenues, et se manifeste par une protéinurie. Une protéinurie peut, toutefois, survenir pour d'autres raisons (voir p. 74).

En cas d'atteinte glomérulaire sévère, on peut détecter la présence de globules rouges dans l'urine (hématurie). Alors qu'une hématurie peut résulter de lésions situées à tout niveau du tractus urinaire, les globules rouges présentent souvent des anomalies morphologiques dans les pathologies glomérulaires. La présence de rouleaux de globules rouges (cellules engluées dans une matrice protéique) dans le sédiment urinaire suggère très fortement un dysfonctionnement glomérulaire.

Marqueurs de la fonction rénale tubulaire

Les marqueurs traditionnels de la fonction rénale tubulaires sont moins souvent demandés que ceux de la fonction glomérulaire. La présence d'une glycosurie chez un sujet présentant par ailleurs une glycémie normale suggère l'existence d'une malformation du tube proximal qui peut être isolée (glycosurie rénale) ou faire partie d'une atteinte tubulaire globale (syndrome de Fanconi). L'aminoacidurie que l'on rencontre dans certaines affections tubulaires peut être explorée par chromatographie des acides aminés. Les épreuves de réabsorption tubulaire proximale du bicarbonate sont parfois nécessaires pour l'exploration des acidoses tubulaires proximales.

Les seuls tests de la fonction tubulaire distale utilisés en pratique sont l'épreuve de restriction hydrique, qui évalue la capacité de concentration rénale (voir p. 132) et les épreuves d'acidification urinaire, pour le diagnostic de l'acidose tubulaire distale (voir p. 78). La petite quantité de protéines (principalement de bas poids moléculaires) filtrée par les glomérules est normalement réabsorbée et catabolisée dans les cellules rénales tubulaires. La présence de protéines de bas poids moléculaires dans l'urine peut suggérer une atteinte tubulaire. La β_2-microglobuline a été utilisée dans cette indication, malgré son instabilité dans l'urine acide. Le dosage de l'α_2-microglobuline est plus fiable mais, en pratique, un diagnostic spécifique d'atteinte tubulaire est rarement requis sur le plan clinique.

IMAGERIE ET BIOPSIE RÉNALES

Il est important de comprendre que le bilan biochimique rénal ne représente qu'un élément parmi toutes les explorations dont le néphrologue dispose. Les autres approches comprennent : l'échographie (couplée au doppler, pour l'étude de la vascularisation) et la radiographie avec ou sans produit de contraste (par exemple urographie intraveineuse, artériographie), la tomodensitométrie (CT-scan) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), pour l'évaluation anatomique, la scintigraphie rénale statique ou dynamique, pour l'évaluation fonctionnelle, et la biopsie rénale percutanée, pour le diagnostic histopathologique. La détection dans le sérum d'anticorps spécifiques (par exemple les anticorps antimembrane basale glomérulaire, positifs dans le syndrome de Goodpasture, un type de glomérulonéphrite, et les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, positifs dans les vascularites systémiques) et d'autres protéines (par exemple les fractions du complément, souvent abaissées dans le lupus érythémateux disséminé) fournit également des éléments de diagnostic importants.

PATHOLOGIES RÉNALES

Une insuffisance de la fonction rénale peut survenir rapidement, produisant le syndrome d'insuffisance rénale aiguë. Celui-ci est potentiellement réversible car, si le patient passe la phase aiguë, il peut retrouver une fonction rénale normale. En revanche, l'insuffisance rénale chronique (IRC) se développe de façon plus insidieuse, souvent sur plusieurs années, et elle est irréversible, aboutissant le cas échéant à une insuffisance rénale terminale. Les patients au stade terminal ont besoin, pour survivre,

d'un traitement supplétif au long cours (par exemple par dialyse) ou bien d'une transplantation rénale qui soit évidemment une réussite. Le bilan biochimique est essentiel dans la prise en charge d'une insuffisance rénale, mais il contribue rarement au diagnostic étiologique.

Le terme « glomérulonéphrite » englobe un groupe de maladies rénales caractérisées par des modifications pathologiques des glomérules, avec une base immunologique, comme le dépôt de complexes immuns. Une glomérulonéphrite peut s'exprimer de façons très diverses ; par exemple sous la forme d'un syndrome néphritique aigu, avec hématurie, hypertension et œdèmes, ou bien sous la forme d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique, ou encore d'une protéinurie conduisant à un syndrome néphrotique (protéinurie, hypoprotéinémie et œdèmes).

Il existe plusieurs désordres primitifs de la fonction tubulaire rénale, mais la plupart sont rares. Leurs conséquences métaboliques et cliniques peuvent être bénignes (comme dans la glycosurie rénale isolée), ou plus sérieuses (comme dans la cystinurie, voir p. 289).

Insuffisance rénale aiguë (IRA)

L'IRA est caractérisée par une perte rapide de la fonction rénale, avec rétention d'urée, de créatinine, d'ions hydrogène et d'autres produits métaboliques et, généralement mais pas systématiquement, par une oligurie (< 400 ml d'urine/24 h). Bien que potentiellement réversibles, les conséquences sur les mécanismes homéostatiques sont si profondes que cette affection continue d'être associée à une mortalité élevée. De plus, l'IRA se développe souvent chez des patients présentant déjà un contexte pathologique aigu.

L'IRA est classiquement divisée en trois catégories, en fonction du mécanisme physiopathologique de l'atteinte rénale : diminution du flux sanguin rénal (insuffisance fonctionnelle ou prérénale), atteinte organique des reins (insuffisance organique ou intrinsèque), ou obstruction du tractus urinaire (insuffisance obstructive ou postrénale). Si l'un ou l'autre de ces mécanismes se met en place chez un patient dont la fonction rénale est déjà altérée, les conséquences seront vraisemblablement plus importantes. Quelques indices de la présence d'une affection chronique chez un patient développant une IRA (IRA surajoutée à une IRC) sont discutés dans le cas clinique 4.3.

Le terme « urémie » ou « urinémie » (signifiant littéralement « urine dans le sang ») est souvent utilisé comme synonyme d'insuffisance rénale (aiguë aussi bien que chronique). Le terme « azotémie » est employé dans

Cas clinique 4.1

Un jeune homme subit des traumatismes multiples dans un accident de moto. Il reçoit des transfusions sanguines et passe au bloc opératoire ; 24 h après son hospitalisation, il a éliminé seulement 500 ml d'urine. Il présente des signes cliniques de déshydratation et sa pression sanguine est de 90/50 mmHg.

Bilan

Sérum :	Potassium	5,6 mmol/l
	Urée	21,0 mmol/l
	Créatinine	140 µmol/l
Urine :	Sodium	5 mmol/l
	Urée	480 mmol/l

Commentaires

Il s'agit d'un diagnostic d'insuffisance rénale fonctionnelle. L'urine contient peu de sodium, et l'urée est concentrée d'un facteur 22. Ce sont des réponses physiologiques normales, indiquant que la fonction rénale intrinsèque est intacte et que la capacité fonctionnelle du rein est limitée seulement par l'hypoperfusion. L'osmolalité n'a pas été mesurée, mais dans l'insuffisance rénale fonctionnelle, le rapport osmolalité urinaire/osmolalité plasmatique est typiquement supérieur à 1,5.

Les caractéristiques différentielles de l'insuffisance rénale fonctionnelle et de l'insuffisance rénale organique sont énumérées sur la figure 4.5. Elles n'ont pas une valeur absolue. Elles sont prises en défaut si le patient est sous traitement diurétique, et les produits de contraste utilisés pour l'imagerie par rayons X modifie les osmolalités. En pratique, il est souvent impossible de différencier une insuffisance rénale fonctionnelle d'une organique sur la base des dosages biochimiques seuls ; de plus, en l'absence de traitement, l'insuffisance fonctionnelle évolue en insuffisance organique. Une urine concentrée, pauvre en sodium, est un indice plus fiable d'insuffisance fonctionnelle qu'une urine diluée, riche en sodium, d'insuffisance organique, dans la mesure où celle-ci peut aussi correspondre à une personne en bonne santé, bien hydratée. Toutefois, l'oligurie, bien que généralement présente, n'est pas un signe constant d'insuffisance rénale aiguë.

Chez ce patient, l'augmentation de la concentration sérique de l'urée est plus importante que celle de la créatinine. Cela est dû en partie à la réabsorption passive de l'urée et à l'augmentation de la synthèse à partir des acides aminés libérés des tissus endommagés. On place le patient sous perfusion liquidienne, ce qui relance la diurèse. L'obtention de cette réponse est souvent le seul moyen de différencier une insuffisance rénale fonctionnelle d'une organique. Les concentrations sériques d'urée et de créatinine redeviennent alors normales en 48 h.

	Insuffisance fonctionnelle	Insuffisance organique
Sodium urinaire	< 20 mmol/l	> 40 mmol/l
Urée : Rapport urine/plasma	> 20	< 10
Osmolalité : Rapport urine/plasma	> 1,5	< 1,1

Figure 4.5 Paramètres biochimiques dans l'oligurie due à l'insuffisance rénale fonctionnelle (prérénale) et à l'insuffisance rénale organique (intrinsèque). On observe des valeurs intermédiaires dans l'insuffisance rénale organique débutante.

(nécrose tubulaire aiguë). Il est possible de prévenir cette évolution en restaurant la perfusion rénale avant que des dommages organiques ne surviennent.

L'insuffisance rénale fonctionnelle résulte essentiellement de la réponse physiologique normale à l'hypovolémie ou d'une diminution de la pression sanguine. La stimulation du système rénine–angiotensine–aldostérone et la sécrétion de vasopressine se traduisent par la production d'une faible quantité d'urine hautement concentrée, avec une concentration de sodium abaissée. La fonction tubulaire est normale, mais la diminution du DFG entraîne la rétention de substances normalement excrétées par filtration, comme l'urée ou la créatinine. La diminution de l'excrétion des ions hydrogène détermine une tendance à l'acidose métabolique, et celle du potassium à l'hyperkaliémie (souvent majorée par les dommages tissulaires et l'acidose).

Cas clinique 4.2

Un jeune homme est hospitalisé pour un traumatisme abdominal sévère, après avoir été renversé par une voiture. À l'examen, il présente un état de choc important, avec un abdomen gonflé, tendu. Il est placé sous perfusion liquidienne et transfusé, puis conduit au bloc opératoire. La laparotomie révèle une rupture de rate ; une splénectomie est donc réalisée. Il y a par ailleurs une atteinte mésentérique et une déchirure de la paroi duodénale ; le segment en question est réséqué.

Trois jours après, il est en hypotension, fiévreux et renvoyé au bloc opératoire. Les chirurgiens trouvent un épanchement liquidien dans la cavité péritonéale et une issue au niveau d'un segment gangrené d'intestin grêle. Une intervention chirurgicale appropriée est réalisée. Par la suite, le patient devient oligurique, en dépit d'une hydratation a priori adaptée.

Bilan

Sérum :	Sodium	128 mmol/l
	Potassium	5,9 mmol/l
	Bicarbonate	16 mmol/l
	Urée	22,0 mmol/l
	Créatinine	225 µmol/l
	Calcium	1,72 mmol/l
	Phosphate	2,96 mmol/l
	Albumine	28 g/l
Urine :	Urée	50 mmol/l
	Sodium	80 mmol/l

Commentaires

Ces éléments sont typiques d'une IRA, chez un patient septique, en état d'hypercatabolisme (voir figure 4.7). Celui-ci est traité par hémodialyse et nutrition parentérale ; l'antibiothérapie est poursuivie et la fièvre résolue. Huit jours après l'accident, le débit urinaire du patient commence à augmenter, comme le montre la figure 4.8. Les modifications du bilan biochimique, survenant avant et après la phase de diurèse, jusqu'à la restauration d'une fonction rénale normale, sont aussi illustrées à la figure 4.8.

le même contexte et fait référence à l'augmentation de la concentration sanguine des produits azotés.

Insuffisance rénale fonctionnelle (prérénale)

L'insuffisance rénale fonctionnelle est déterminée par une insuffisance circulatoire, comme dans les hémorragies sévères, les brûlures, les pertes volémiques, l'insuffisance cardiaque ou l'hypotension, qui conduit à une hypoperfusion rénale et à une diminution du DFG. L'hypoperfusion rénale induit une vasoconstriction rénale intense, qui entraîne initialement une diminution du DFG, avec une relative préservation de la fonction tubulaire. Cependant, si on ne restaure pas rapidement une perfusion adéquate, l'insuffisance fonctionnelle peut progresser en insuffisance organique

Insuffisance rénale organique (intrinsèque)

Des contextes pathologiques très variés s'accompagnent d'IRA organique (figure 4.6). De nombreux cas sont dus à des médicaments néphrotoxiques (par exemple les aminosides ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou à l'ischémie rénale secondaire à l'hypoperfusion, conduisant à une nécrose tubulaire aiguë. Les différentes causes comprennent les infec-

Cas clinique 4.3

Un homme âgé de 56 ans consulte son médecin de famille pour une perte de poids, une faiblesse générale et une léthargie, durant depuis 6 mois. Au cours de cette période, il a remarqué que sa diurèse était plus importante que d'habitude, en particulier la nuit. Il est devenu impuissant. À l'examen, le patient présente des signes modérés d'anémie, avec une pression sanguine de 180/110 mmHg. Le dépistage urinaire est positif pour les protéines, mais pas pour le glucose. Un prélèvement sanguin est réalisé en vue d'un bilan biologique.

Bilan

Sérum :	Sodium	130 mmol/l
	Potassium	5,2 mmol/l
	Bicarbonate	16 mmol/l
	Urée	43,0 mmol/l
	Créatinine	640 μmol/l
	Glucose (au hasard)	6,4 mmol/l
	Calcium	1,92 mmol/l
	Phosphate	2,42 mmol/l
	Phosphatase alcaline	205 U/l
	Hémoglobine	9,1 g/dl

Commentaires

Le médecin s'oriente d'abord vers un diabète sucré, mais l'absence de glycosurie ne plaide pas en faveur de cette hypothèse et les résultats sont caractéristiques d'une insuffisance rénale chronique. L'histoire du patient va bien dans le sens d'une insuffisance rénale chronique de développement très progressif, plutôt qu'aigu. La présence d'une anémie et l'augmentation de l'activité phosphatase alcaline (due à l'ostéodystrophie rénale) sont compatibles avec ce diagnostic, même s'il ne s'agit pas d'éléments spécifiques.

Les reins sont petits dans la plupart des cas d'insuffisance rénale chronique (sauf dans l'amyloïdose ou les pathologies polykystiques) et la découverte de petits reins à la radiographie ou à l'échographie chez un patient présentant une atteinte rénale est un autre argument de chronicité. Il en est de même pour l'hypertension.

On retrouve beaucoup d'autres signes chez les patients en stade terminal d'insuffisance rénale (figure 4.11). L'origine de ces manifestations est le plus souvent inconnue, mais elles sont sans doute en relation avec la rétention de produits toxiques qui ne peuvent pas être excrétés. Ces « toxines urémiques » sont des acides phénoliques, des polypeptides, des polyamines et bien d'autres substances.

tions, les hémorragies sévères, les brûlures et l'insuffisance cardiaque. Les maladies rénales spécifiques et les maladies systémiques affectant les reins sont également importantes. La physiopathologie de l'IRA est complexe : sur le plan individuel, plusieurs facteurs peuvent être impliqués.

Bien que l'atteinte glomérulaire soit peu fréquente dans la nécrose tubulaire aiguë, le DFG diminue en raison de l'hypoperfusion glomérulaire, résultant elle-même de la vasoconstriction de l'artériole afférente. Il est fréquent que le DFG ne revienne pas à la normale après correction du déficit circulatoire. Les facteurs favorisants sont la libération intrarénale de substances vasoactives, l'obstruction de la lumière tubulaire par différents déchets ou rouleaux cellulaires, ou par œdème interstitiel, ou bien le retour du filtrat glomérulaire par un épithélium tubulaire endommagé.

Les variations caractéristiques du bilan biochimique sanguin au cours de l'IRA sont résumées à la figure 4.7. L'hyponatrémie est fréquente. Son origine primaire est l'excès relatif d'eau par rapport au sodium ; les facteurs

Insuffisance rénale organique aiguë

Causes	Exemples
Pathologies rénales spécifiques et maladies systémiques affectant le rein	Glomérulonéphrite rapidement évolutive Lupus érythémateux disséminé
Substances néphrotoxiques	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) Aminosides Céphalosporines Cisplatine Nombreux autres médicaments et toxines
Hypoperfusion rénale	Hypotension Hémorragies Septicémie Diminution du débit cardiaque Brûlures Traumatismes par écrasement
Obstruction intrarénale	Protéine de Bence-Jones

Figure 4.6 Causes d'insuffisance rénale aiguë.

Variations des paramètres biochimiques plasmatiques dans l'insuffisance rénale aiguë

Augmentation	Diminution
Potassium	Sodium
Urée	Bicarbonate
Créatinine	Calcium
Phosphate	
Magnésium	
Ions hydrogène	
Acide urique	

Figure 4.7 Variations des paramètres biochimiques plasmatiques dans l'insuffisance rénale aiguë.

favorisants peuvent être l'augmentation de la production d'eau à partir du métabolisme oxydatif, la diminution de son excrétion, une consommation excessive ou un apport liquidien inapproprié. L'hyperkaliémie résulte d'une diminution de l'excrétion du potassium, associée à une fuite de potassium intracellulaire vers le LEC (due aux dommages tissulaires) et à la réaction tampon intracellulaire des ions hydrogène non éliminés. Dans les cas sévères, la concentration plasmatique du potassium peut augmenter de 1–2 mmol/l en quelques heures, bien que cette élévation soit habituellement moins rapide. La diminution de l'excrétion des ions hydrogène provoque une acidose métabolique.

La rétention du phosphate et la libération du phosphate intracellulaire dans le liquide interstitiel conduisent à une hyperphosphatémie, qui inhibe la 1α-hydroxylation du 25-hydroxycholécalciférol en calcitriol (voir p. 212). La diminution de concentration plasmatique du calcitriol qui en résulte entraîne une résistance du tissu osseux aux effets de la parathormone, avec une hypocalcémie. L'observation d'une hypercalcémie dans la phase oligurique d'une IRA suggère une étiologie maligne (voir p. 214). On note aussi souvent une hypermagnésémie, due à une diminution de l'excrétion du magnésium. Dans l'IRA établie, l'urine produite a une osmolalité et une composition ionique proches de celles du plasma. Il y a toujours une protéinurie et l'urine est souvent foncée, en raison de la présence de pigments héminiques d'origine sanguine.

On distingue classiquement trois phases dans le développement d'une nécrose tubulaire aiguë : la phase

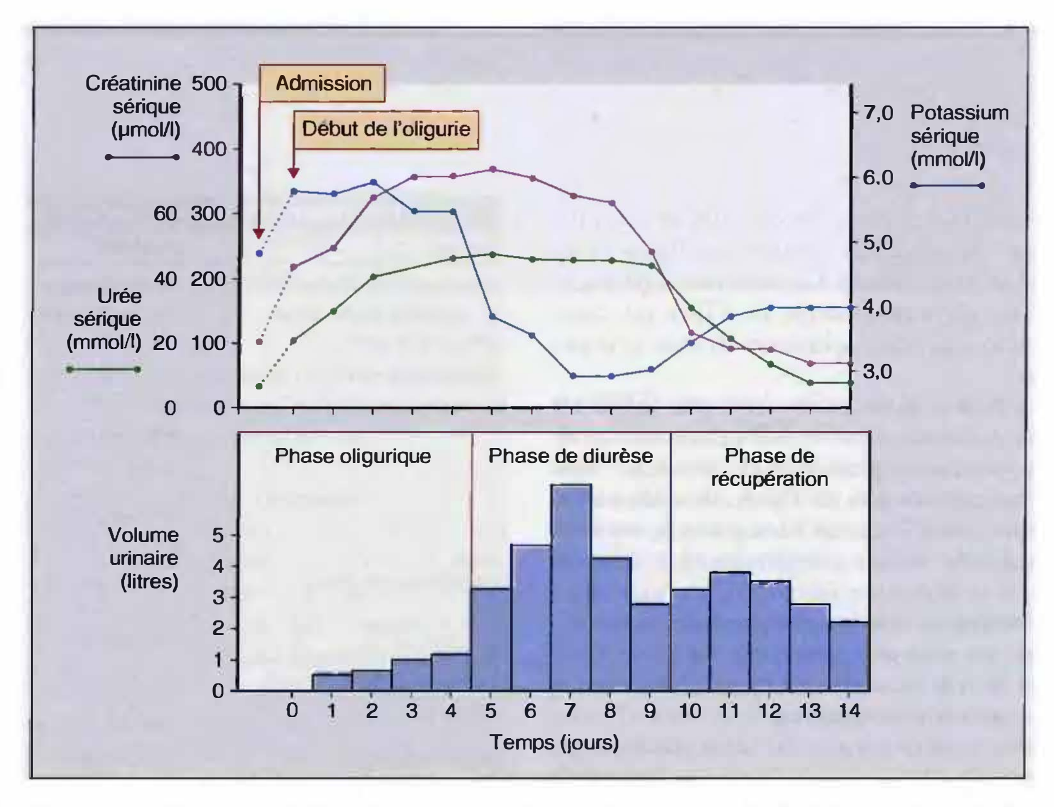


Figure 4.8 Évolution des taux d'urée, de créatinine et de potassium sériques dans un exemple d'insuffisance rénale aiguë (voir cas clinique 4.2).

initiale oligurique, la phase de diurèse et la phase de récupération. La phase oligurique dure classiquement 8–10 jours, mais elle est parfois plus courte ou elle persiste au contraire pendant plusieurs semaines. Chez un nombre de plus en plus grand de patients, il n'y a pas de phase oligurique. L'insuffisance rénale non oligurique est particulièrement associée à la néphrotoxicité des aminosides et aux brûlures. En général, elle a un meilleur pronostic que l'insuffisance oligurique. Quand elle survient, la phase oligurique est suivie d'une phase de diurèse, avec augmentation du volume urinaire. Celle-ci est due à l'augmentation du DFG et, au départ, il y a souvent une petite amélioration de la fonction tubulaire. La composition de l'urine correspond à celle d'un plasma dépourvu de protéines. Au cours de cette phase, le volume urinaire peut dépasser 5 l par jour et, en raison de sa forte concentration ionique, il existe un risque considérable de déshydratation et de déplétion en sodium et en potassium.

Bien que le début de la phase de diurèse corresponde souvent à une amélioration clinique, les concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine ne diminuent pas immédiatement, car le DFG est encore très au-dessous de la normale et ne suffit pas à éliminer l'excédent. La persistance d'un taux d'urée élevé dans le sang, et donc dans le filtrat glomérulaire, contribue à l'installation de la diurèse par effet osmotique. L'acidose persiste également jusqu'à ce que la fonction tubulaire soit restaurée. La calcémie peut augmenter au cours de cette phase, en particulier dans les écrasements musculaires, en raison de la libération de calcium par les muscles endommagés. La persistance temporaire de toute élévation de la concentration plasmatique de la parathormone stimule la synthèse de calcitriol et contribue également à l'hypercalcémie.

Au cours de la phase de récupération, alors que les cellules tubulaires se régénèrent et que la fonction tubulaire est restaurée, la diurèse diminue progressivement et les différentes anomalies de la fonction rénale se résolvent. Les patients qui survivent à la phase aiguë se remettent généralement complètement. Il y a souvent quelques signes résiduels d'altération, mais ils ne sont généralement pas significatifs sur le plan clinique et ne sont parfois pas révélés par les examens simples.

Dans les cas très sévères d'IRA, en particulier dans le contexte de la grossesse (par exemple dans une hémorragie anténatale), l'atteinte ischémique rénale peut dépasser la capacité de régénération ; il y a une nécrose rénale corticale, sans possibilité de rémission. L'insuffisance rénale survenant chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique est abordée au chapitre 5.

Insuffisance rénale obstructive (postrénale)

Un obstacle sur les voies urinaires conduit à une augmentation de la pression hydrostatique, qui s'oppose à la filtration glomérulaire et qui, en cas de persistance, entraîne une atteinte tubulaire secondaire. Les causes d'obstacle sont représentées par les calculs urinaires, l'augmentation de volume de la prostate (hypertrophique ou néoplasique), d'autres atteintes néoplasiques du tractus urinaire et les fibroses rétropéritonéales. Un obstacle qui survient au-dessus du niveau de la jonction vésico-urétrale doit être bilatéral pour avoir une incidence significative sur le débit urinaire. L'anurie complète est rare avec les autres causes d'IRA et suggère donc fortement une obstruction. Le plus souvent, cependant, l'obstruction est intermittente ou incomplète et la production urinaire peut être même normale en cas d'obstruction avec regorgement. Le degré de réversibilité de l'atteinte rénale dans une insuffisance obstructive dépend en grande partie de la durée de l'obstruction. La possibilité de récupération est généralement inversement proportionnelle à celle-ci.

Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë (IRA)

En cas d'insuffisance rénale, l'éventualité d'une obstruction doit toujours être écartée, par exemple par échographie. Il faut résoudre rapidement un problème d'obstruction ou, si cela n'est pas possible dans l'immédiat, envisager un drainage urinaire par une méthode appropriée.

Il est possible de prévenir beaucoup de cas d'insuffisance rénale organique et, si le patient est encore au stade d'une insuffisance fonctionnelle, il est important d'essayer d'empêcher l'évolution en nécrose tubulaire aiguë par des mesures destinées à améliorer la perfusion rénale (par exemple par expansion du volume du LEC). Le remplissage doit être suivi des mesures de la pression veineuse centrale. L'hypoxémie, quand elle est présente, doit être corrigée. Les mesures supplémentaires comprennent l'utilisation raisonnée du furosémide, un diurétique de l'anse, et/ou de dopamine à faible dose, bien que les bénéfices de l'un ou de l'autre dans ce contexte soient controversés.

Si l'oligurie persiste et si une nécrose tubulaire aiguë est diagnostiquée, il devient alors nécessaire de minimiser les effets délétères de l'insuffisance rénale. Les principes généraux du traitement incluent : un contrôle strict des entrées d'eau et de sodium, pour maintenir la normovolémie ; un soutien nutritionnel, avec une ration protéique limitée et une fraction glucidique appropriée, pour minimiser le catabolisme protéique endogène ; la prévention des complications métaboliques, comme l'hyperkaliémie et l'acidose ; et la prévention des infections. Il faut éviter l'utilisation de médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Lorsque l'insuffisance rénale est de courte durée et dans l'IRA non oligurique, les mesures conservatrices peuvent suffire. Cependant, la majorité des patients justifient d'une approche de suppléance (par exemple

hémofiltration ou hémodialyse). La décision d'initier un tel traitement repose tout d'abord sur des arguments cliniques, même si les données de laboratoire sont également informatives. En général, le traitement de suppléance doit être commencé le plus tôt possible. Les facteurs qui contribuent à cette décision sont par exemple : les signes d'encéphalopathie urémique ; l'hyperhydratation sévère ; l'hyperkaliémie sévère (par exemple potassium plasmatique > 6,5 mmol/l) ; l'acidose sévère (par exemple [$HCO3^-$] < 12 mmol/l, [H^+] > 80 nmol/l), ou des taux élevés (ou augmentant rapidement) d'urée (par exemple > 730 mmol/l) ou de créatinine (par exemple > 500 µmol/l).

Il faut parfois poursuivre la dialyse ou l'hémofiltration jusqu'au début de la phase de diurèse, afin que le DFG se normalise suffisamment pour permettre à la concentration plasmatique de la créatinine de commencer à diminuer. Durant la phase diurétique, le principal problème est de maintenir un apport en eau et en électrolytes suffisant pour compenser les pertes excessives. Le remplissage ne doit pas toujours être de nature isovolémique, puisque la diurèse est en partie due à la mobilisation et à l'excrétion du LEC en excès. Depuis l'installation de l'IRA jusqu'à sa résolution complète, il est essentiel de suivre des paramètres plasmatiques comme la créatinine, le sodium, le potassium, le bicarbonate, le calcium et le phosphate, et des paramètres urinaires comme le sodium et le potassium ainsi que le volume des urines.

Les principes généraux de traitement sont globalement les mêmes, quelle que soit la cause de l'IRA. De plus, des mesures spécifiques peuvent être indiquées dans des pathologies particulières, par exemple le contrôle d'une infection ou de l'hypertension et l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs dans les affections rénales à mécanisme immunologique.

Insuffisance rénale chronique

Différents processus pathologiques peuvent entraîner une altération progressive, mais irréversible, de la fonction rénale. Les glomérulonéphrites, le diabète sucré, l'hypertension, les pyélonéphrites et les polykystoses rénales représentent la majorité des cas où une étiologie peut être établie. En effet, toutes ces affections conduisent à une diminution du nombre de néphrons fonctionnels. Les patients restent généralement asymptomatiques, jusqu'à ce que le DFG tombe au-dessous de 15 ml/min ou même plus bas. L'histoire naturelle de la maladie correspond à la progression jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale, état où les mesures conservatrices ne sont plus suffisantes et où la dialyse ou bien la transplantation représentent les seules chances de survie du patient. Le délai séparant l'expression clinique du stade terminal est très variable : il peut aller de quelques semaines à quelques années. Chez la plupart des patients, le diagramme de la concentration sérique de la créatinine en fonction du temps correspond à peu près à une ligne droite. Cette représentation permet au médecin de prédire le moment où le traitement de suppléance deviendra nécessaire. Une augmentation de la pente (qui traduit une dégradation de la fonction rénale) signale la survenue d'une complication, éventuellement curable (par exemple hypovolémie ou infection).

Conséquences

Les principales caractéristiques cliniques sont les mêmes pour tous les patients en IRC, quelle que soit la cause impliquée. Les caractéristiques métaboliques sont résumées à la figure 4.9. Bien qu'il y ait une atteinte de la capacité de concentration des urines, la polyurie n'est jamais massive (pas plus de 4 l par jour) parce que le DFG est trop bas. L'osmolalité urinaire est presque constante. La diminution de la capacité de concentration est particulièrement ressentie la nuit, et la nocturie est une plainte fréquente des patients. La capacité de dilution est perdue plus tardivement et les patients deviennent très sensibles aux effets d'une surcharge ou d'une perte liquidienne.

La balance du sodium est généralement préservée, jusqu'à ce que le DFG tombe au-dessous de 20 ml/min. La plupart des patients ont une tendance à la rétention sodée, mais on peut voir aussi de temps en temps de sévères pertes rénales. Ce syndrome de « néphropathie avec perte de sel » survient le plus souvent en cas d'atteinte tubulaire, comme dans certaines néphropathies iatrogènes (analgésiques), dans la polykystose rénale et dans la pyélonéphrite chronique.

L'hyperkaliémie est un signe tardif d'IRC ; elle peut apparaître soudainement, à la suite d'une détérioration brutale de la fonction rénale, ou par utilisation inappropriée de diurétiques épargnants potassiques.

Les patients en IRC ont une tendance à l'acidose. La capacité tampon urinaire est altérée, du fait de la diminution de l'excrétion du phosphate et de la synthèse d'ammoniac. La capacité des néphrons de réabsorber le bicarbonate filtré est également altérée, probablement en partie en relation avec l'augmentation de la concentration plasmatique de la parathormone (voir p. 212). Toutefois, bien que la concentration plasmatique des ions hydrogène augmente et que celle du bicarbonate diminue, ces modifications ont une progression très lente, en raison des réactions tampons des ions hydrogène au niveau osseux.

La plupart des patients en IRC développent une hypocalcémie et, dans le même temps, une ostéodystrophie rénale. Celle-ci implique une hyperparathyroïdie secondaire, une ostéomalacie, ou bien les deux à la fois (« ostéodystrophie rénale mixte »). Un quatrième

Insuffisance rénale au stade terminal		
Manifestations métaboliques	**Variations biochimiques plasmatiques**	
	Augmentation	**Diminution**
Altération de la fonction rénale de concentration/dilution	Potassium	Sodium
Altération de l'homéostasie hydroélectrolytique et acidobasique	Urée	Bicarbonate
Rétention des produits de déchet du métabolisme	Créatinine	Calcium
Diminution de la synthèse de calcitriol	Ions hydrogène	
Diminution de la synthèse d'érythropoïétine	Phosphate	
	Magnésium	

Figure 4.9 Conséquences métaboliques et biochimiques de l'insuffisance rénale au stade terminal.

type, forme d'adynamie osseuse, caractérisé par une diminution de la formation et de la résorption osseuse trabéculaire, est de plus en plus souvent identifié, en particulier chez les patients qui reçoivent du calcitriol ou d'autres dérivés 1α-hydroxylés de la vitamine D.

La pathogenèse de l'ostéodystrophie rénale est complexe (figure 4.10). La rétention de phosphate détermine une tendance à l'hyperphosphatémie, qui inhibe la synthèse du calcitriol et conduit à l'hypocalcémie par une réduction de l'absorption intestinale du calcium. L'hypocalcémie stimule la sécrétion de la parathormone (PTH) (hyperparathyroïdie secondaire). D'autres facteurs sont aussi impliqués dans l'augmentation de sécrétion de la PTH : la concentration abaissée du calcitriol augmente la synthèse de PTH par un effet direct sur l'expression génique, et dans l'insuffisance rénale avancée, la liaison du calcitriol à ses récepteurs au niveau des glandes parathyroïdes est inhibée. La diminution de la concentration du calcitriol peut aussi contribuer à la résistance osseuse à l'action de la PTH, qui survient aux stades avancés d'insuffisance rénale. Les taux élevés de PTH diminuent la réabsorption du phosphate au niveau de chaque néphron, mais la diminution du DFG devient un facteur limitant de l'excrétion du phosphate, et il s'ensuit une hyperphosphatémie persistante. Si la concentration du phosphate s'élève au point que le produit de solubilité du calcium et du phosphate ($[Ca^{2+}] \times [Pi]$) est dépassé, il peut y avoir des calcifications métastatiques. Cela est particulièrement visible dans les vaisseaux sanguins et peut contribuer en partie aux dépôts secondaires osseux. À un stade avancé d'insuffisance rénale, la diminution du tissu rénal fonctionnel peut aussi contribuer à la baisse de production du calcitriol. Un autre facteur important est le pouvoir tampon osseux, qui entraîne une déminéralisation.

L'aluminium peut déterminer une ostéomalacie. Par le passé, la présence d'aluminium dans l'eau adoucie utilisée pour la préparation des bains de dialyse a posé des problèmes, de même que l'absorption d'aluminium à partir de préparations salines administrées per os, destinées à fixer le phosphate au niveau intestinal et à prévenir l'hyperphosphatémie.

En plus de l'action sur la synthèse du calcitriol, les autres manifestations endocriniennes ou métaboliques de l'IRC comprennent une diminution de la synthèse de la testostérone et des estrogènes, des anomalies du bilan thyroïdien (toutefois, rarement associées à une expression clinique) et une altération de la tolérance au glucose, avec une hyperinsulinémie liée à l'insulinorésistance. En revanche, les patients diabétiques insulinodépendants qui développent une insuffisance rénale ont souvent une diminution des besoins en insuline, car l'insuline est métabolisée au niveau rénal.

La survenue d'une anémie normochrome normocytaire au stade terminal de l'insuffisance rénale est classique, en raison de l'atteinte fonctionnelle de la moelle osseuse par les toxines non éliminées et de la diminution de la production rénale de l'érythropoïétine. Il existe aussi une certaine tendance hémorragique, qui peut exacerber l'anémie.

Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique (IRC)

Si la cause de l'IRC peut être déterminée, un traitement approprié est susceptible de ralentir la vitesse de dégradation de la fonction rénale, mais ne l'empêche que rarement. En général, les patients évoluent inexorablement vers l'insuffisance rénale terminale mais, avant que la dialyse ou la transplantation ne deviennent nécessaires, des mesures conservatrices permettent d'obtenir une amélioration considérable des symptômes et des anomalies biochimiques.

Comme les reins perdent leur capacité de contrôle de la balance de l'eau et du sodium, il est essentiel que les entrées soient réglées en fonction des pertes obligatoires.

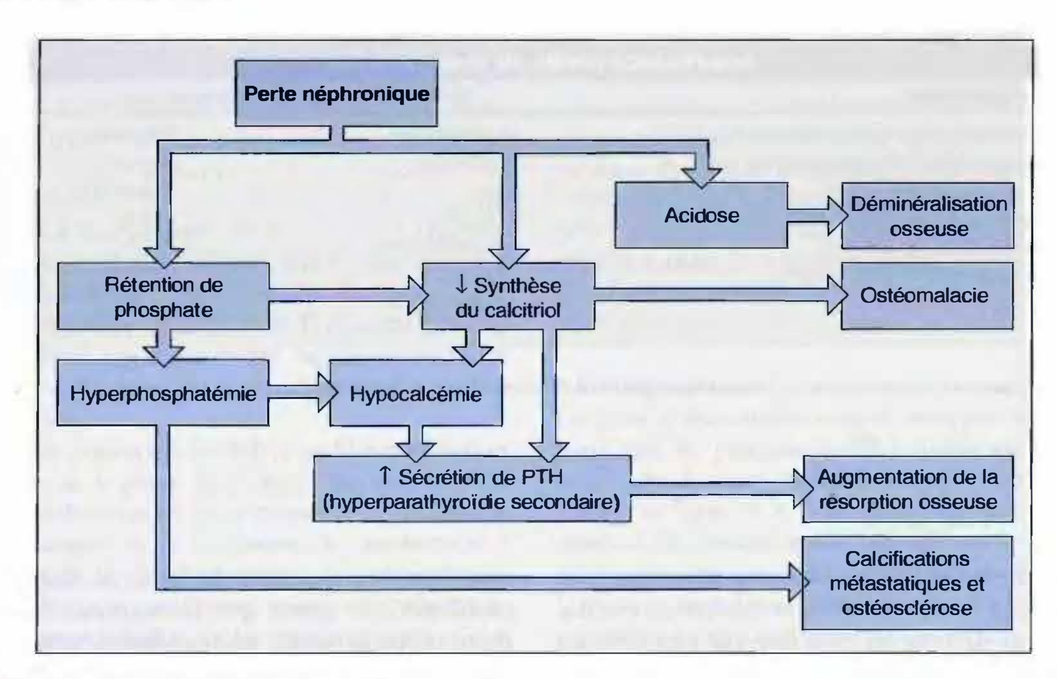


Figure 4.10 Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale.

Des diurétiques sont souvent prescrits afin de promouvoir l'excrétion du sodium, car certains patients n'acceptent pas de restriction sodée alimentaire. Dans le même temps, il faut éviter une déplétion volémique : elle diminue le flux sanguin rénal et donc le DFG.

L'hypertension est une complication fréquente de l'IRC, qu'elle aggrave. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion permettent de diminuer la vitesse de progression de l'altération fonctionnelle rénale chez les patients présentant une néphropathie diabétique, indépendamment de leur action tensionnelle, et sont potentiellement bénéfiques dans d'autres causes d'insuffisance rénale. Toutefois, chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale ou une insuffisance rénale très évoluée, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent entraîner une détérioration fonctionnelle et une hyperkaliémie. Les concentrations plasmatiques de la créatinine et du potassium sont à mesurer 1 à 2 semaines après avoir commencé le traitement ou augmenté la posologie.

On peut prescrire du bicarbonate par voie orale afin de contrôler l'acidose. L'hyperkaliémie est généralement moins significative dans l'IRC que dans l'IRA, parce qu'elle se développe plus lentement. On la contrôle classiquement par prescription de résines échangeuses d'ions per os, sous leur forme calcique ou sodique. L'hyperphosphatémie est contrôlée par prise orale de carbonate de calcium (qui contribue aussi à corriger l'acidose). L'ostéodystrophie peut être prévenue, ou traitée si elle se développe, en donnant du calcitriol ou d'autres dérivés 1α-hydroxylés de la vitamine D, mais une attention toute particulière doit être portée au risque d'hypercalcémie.

Une certaine limitation de la ration protéique alimentaire permet de réduire la formation des produits azotés de déchet, mais la limitation ne devrait pas être si sévère qu'elle entraîne une balance azotée négative. Cependant, chez les patients qui ne sont pas candidats à la dialyse ou à la transplantation, une très faible ration protéique alimentaire peut déterminer une amélioration symptomatique considérable au stade terminal de l'insuffisance rénale, et peut même ralentir la vitesse de dégradation de la fonction rénale. Il est important de maintenir un apport approprié en acides aminés essentiels et en glucides.

Le traitement de l'anémie par érythropoïétine recombinante a considérablement amélioré la qualité de vie des patients sous dialyse ; il peut aussi être prescrit en phase de prédialyse, mais avec précaution, car il risque d'aggraver l'hypertension.

Les pathologies cardiovasculaires représentent la cause principale de décès des patients insuffisants rénaux chroniques. En plus du traitement de l'hypertension, il faut prendre en compte les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Les dyslipidémies sont fréquentes dans l'IRC ;

le traitement doit permettre à la fois de réduire le risque cardiovasculaire et de contribuer à la préservation de la fonction rénale.

Traitement de suppléance rénale

Un traitement de suppléance peut être requis chez les patients en IRA (voir p. 69) et ceux au stade terminal d'une IRC. Les méthodes comprennent la dialyse, l'hémofiltration ou des combinaisons des deux et, chez les patients au stade terminal, la transplantation. Les techniques apparentées à la dialyse ne remplacent pas les fonctions endocrines du rein : les patients sous dialyse à long terme ont besoin d'un traitement par érythropoïétine et dérivés de la vitamine D, et doivent suivre un régime spécial. Les patients qui ont subi une transplantation rénale avec succès ne suivent pas ces restrictions, mais prennent des médicaments immunosuppresseurs afin d'éviter un rejet.

Le principe de la dialyse est de mettre en contact le sang avec un liquide dit « de dialyse », dont il est séparé par une membrane semi-perméable. Dans l'hémodialyse, on utilise un circuit extracorporel et une membrane artificielle, et les molécules se déplacent du plasma vers le dialysat par diffusion. On peut aussi appliquer un gradient de pression contrôlé pour obtenir un transfert d'eau. En dialyse péritonéale, le dialysat est instillé dans la cavité péritonéale, et le péritoine se comporte comme une membrane semi-perméable. L'hémodialyse est généralement réalisée de façon intermittente ; la dialyse péritonéale peut être discontinue, ou souvent continue en ambulatoire.

En hémofiltration, on utilise une membrane douée d'un haut degré de transfert liquidien, mais il n'y a pas de dialysat. Un gradient de pression, qui peut être généré de différentes façons, fait passer l'eau et les substances dissoutes à travers la membrane, par un principe de convection. L'équilibre hydroélectrolytique est maintenu par perfusion d'un soluté approprié dans le circuit extracorporel. L'hémofiltration est généralement réalisée de façon continue. La technique d'hémodiafiltration enlève eau et substances dissoutes par l'association d'un principe de diffusion et de convection.

Les facteurs qui déterminent le choix du traitement de suppléance sont complexes. Dans l'IRA, la technique qui est préférée est généralement l'hémofiltration semi-continue ou l'hémodiafiltration ; la plupart des patients en stade terminal, nécessitant un traitement de suppléance au long cours, sont traités par hémodialyse intermittente (classiquement 3 fois par semaine) ou dialyse péritonéale. La dialyse péritonéale est généralement réalisée de façon continue (dialyse péritonéale continue ambulatoire [DPCA]) et implique des échanges de 2 l de liquide 3 à 4 fois par jour. La DPCA est une technique relativement simple et peut être réalisée sans équipement particulier. Dans la DPCA, le dialysat est rendu hypertonique par du glucose, afin de faciliter l'élimination d'eau, mais la diffusion du glucose vers le patient peut entraîner un diabète ou une hypertriglycéridémie. La dialyse péritonéale peut aussi déterminer une fuite protéique. Toutes les techniques de suppléance rénale peuvent conduire à une perte d'acides aminés, d'éléments traces et de vitamines.

Par diffusion, la vitesse d'épuration diminue rapidement lorsque les poids moléculaires augmentent, mais par convection, principe reflétant de façon plus fidèle la fonction glomérulaire normale, les clairances de toutes les substances susceptibles de traverser la membrane semi-perméable sont à peu près uniformes, et ne diminuent significativement que pour des poids moléculaires dépassant 10 kDa. Toutefois, comme les « toxines urémiques » sont avant tout des molécules de faibles poids moléculaires, la dialyse est une technique efficace de suppléance rénale.

L'efficacité de la dialyse au stade terminal peut être évaluée en calculant le rapport Kt/V, où K représente la clairance de l'urée du dialysé, t le temps de dialyse et V le volume de distribution de l'urée (égal à l'eau totale de l'organisme). Kt/V est bien corrélé avec l'évolution : un



Figure 4.11 Signes cliniques d'insuffisance rénale chronique.

contrôle efficace de la symptomatologie suppose un rapport Kt/V égal ou supérieur à 1, ce qui veut dire que la clairance de l'urée par session doit être égale au volume de l'eau totale. Les objectifs sont par exemple un rapport Kt/V supérieur à 1,2 pour les patients subissant une hémodialyse 3 fois par semaine, et de plus de 1,7 pour les patients sous DPCA.

Les patients ayant subi une transplantation ont besoin d'un suivi clinique et biochimique attentif pour évaluer la fonctionnalité du greffon et surveiller les signes avant-coureurs d'un rejet. Les signes de rejet sont notamment l'oligurie et la fièvre, mais ils ne sont pas toujours présents et l'augmentation de la créatininémie en est parfois la première manifestation. Cependant, une augmentation de la créatinine peut aussi traduire une néphrotoxicité due à la ciclosporine, immunosuppresseur largement utilisé. Les marqueurs d'atteinte tubulaire, par exemple l'activité urinaire de l'enzyme tubulaire N-acétyl-glucosaminidase, ont été évalués dans le contexte du dépistage du rejet précoce, mais aucun n'est spécifique de ce mécanisme et leur utilisation est très limitée.

Protéinuries et syndrome néphrotique

Les glomérules filtrent normalement 7–10 g de protéines par 24 h, dont la quasi-totalité est réabsorbée par endocytose et catabolisée subséquemment dans les tubes proximaux. L'excrétion protéique urinaire normale est inférieure à environ 150 mg/24 h. La moitié de cette charge est représentée par la protéine de Tamm-Horsfall, glycoprotéine sécrétée par les cellules tubulaires ; il y a moins de 30 mg d'albumine.

La présence ou l'absence d'une protéinurie est généralement dépistée par bandelettes réactives, trempées dans l'urine. Le dépistage de l'albumine est fiable pour des concentrations supérieures à 200 mg/l, mais les bandelettes sont moins sensibles aux autres protéines. Il peut y avoir des faux positifs lorsque l'urine est alcaline, contaminée par divers antiseptiques ou lorsqu'elle contient des produits de contraste utilisés dans l'imagerie par rayons X. Il faut bien comprendre qu'une concentration protéique est d'autant plus significative qu'elle est obtenue pour un grand volume d'urine, qui représente davantage l'excrétion totale qu'un faible volume.

Les mécanismes des protéinuries sont résumés à la figure 4.12. Les protéinuries glomérulaires sont parfois suffisamment importantes pour entraîner une hypoprotéinémie et des œdèmes (syndrome néphrotique).

Exploration d'une protéinurie

Si les urines d'un patient sont positives au dépistage par bandelettes, la présence de protéines doit être confirmée par le laboratoire. Si l'on suspecte la présence d'une protéinurie de Bence Jones, il faut utiliser une procédure spécifique, car les bandelettes n'y sont pas sensibles.

Mécanismes des protéinuries
Prérénales ou de surcharge Dues à la présence dans le plasma d'une protéine de bas poids moléculaire, à concentration élevée, qui est filtrée en quantité dépassant la capacité de réabsorption tubulaire, par exemple la protéine de Bence-Jones
Glomérulaires Dues à une augmentation de la perméabilité glomérulaire, par exemple à l'albumine
Tubulaires Dues à l'altération ou à la saturation des capacités de réabsorption d'une protéine normalement filtrée par les glomérules, par exemple la β_2-microglobuline
Postrénales Due à la sécrétion d'une protéine par le rein ou l'épithélium du tractus urinaire, par exemple la protéine de Tamm-Horsfall

Figure 4.12 Mécanismes des protéinuries.

Avant d'engager une exploration de la fonction rénale, on élimine les causes secondaires, extrarénales, de protéinurie, comme la fièvre, l'exercice intense ou les brûlures : ces protéinuries n'ont généralement pas de signification à long terme. La protéinurie orthostatique (voir plus loin) doit être également éliminée.

Quand la présence d'une protéinurie a été confirmée, l'excrétion protéique urinaire est mesurée et on prescrit des tests simples de la fonction rénale, un dosage des fractions du complément (C3) et une échographie rénale. Si les résultats sont tous normaux et si l'excrétion protéique est inférieure à 500 mg/24 h, il n'est pas utile de soumettre le patient à des investigations complémentaires, mais un suivi est nécessaire. Si l'excrétion protéique est supérieure à cette valeur, ou si certains résultats sont anormaux, des examens complémentaires, dont généralement une biopsie, sont nécessaires pour rechercher l'étiologie. Une protéinurie qui dépasse 2 g/24 h est presque toujours pathologique et signe habituellement une atteinte glomérulaire.

La protéinurie orthostatique est une affection bénigne, dans laquelle la protéinurie est présente seulement en position debout. Elle survient approximativement chez 5 % des adultes jeunes. La prévalence diminue avec l'âge. La protéinurie orthostatique résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique dans les veines rénales, qui résulte elle-même de la pression du foie sur la veine cave inférieure. Elle n'a pas de signification clinique et peut être diagnostiquée de façon fiable sur la base d'un échantillon d'urine prélevé le matin, immédiatement au lever, et dépourvu de protéines.

L'électrophorèse d'un échantillon d'urine concentrée peut contribuer à différencier les divers types de protéinuries. Dans une protéinurie tubulaire, par exemple, les

protéines prédominantes sont de bas poids moléculaires, car elles sont filtrées mais incomplètement réabsorbées. Dans une protéinurie glomérulaire, on trouve des protéines de plus hauts poids moléculaires. L'électrophorèse d'un échantillon d'urine concentrée est la meilleure technique pour dépister une protéinurie de Bence-Jones.

Dans la néphrose lipoïdique, cause la plus fréquente de syndrome néphrotique chez l'enfant, la protéinurie est de façon caractéristique hautement sélective – ce qui veut dire que les protéines de haut poids moléculaire ont tendance à être retenues – alors que, dans les autres étiologie, des protéines de haut ou de bas poids moléculaire sont excrétées (sélectivité basse).

La mesure de la sélectivité, par comparaison des clairances des IgG et de l'albumine, ou de la transferrine, a été largement utilisée pour préciser si un syndrome néphrotique était relié à une néphrose lipoïdique, et pour éviter le recours à la biopsie. Cependant, la relation n'est pas constante, et la plupart des néphrologues traitent actuellement les néphroses lipoïdiques de l'enfant par corticostéroïdes en première intention, et biopsient seulement les non-répondeurs. La néphrose lipoïdique est moins fréquente chez l'adulte, et nécessite généralement une biopsie.

Syndrome néphrotique

Une hypoprotéinémie avec œdèmes peut se développer si de grandes quantités de protéines sont éliminées dans les urines. Pour cela, la protéinurie doit généralement excéder 5 g/24 h. Bien que la capacité de synthèse protéique du foie dépasse largement cette valeur, la plus grande partie des protéines filtrées est catabolisée après endocytose par les cellules tubulaires rénales et donc éliminée de la circulation, même si elle n'est pas excrétée dans l'urine. Les affections associées à un syndrome néphrotique sont mentionnées à la figure 4.13.

L'importance d'une protéinurie n'est pas nécessairement un bon témoin de la sévérité d'une atteinte rénale ; par exemple, dans la néphrose lipoïdique, qui a un bon pronostic, la protéinurie peut dépasser le niveau que l'on retrouve habituellement en présence de lésions glomérulaires plus agressives.

Les signes cliniques et biochimiques du syndrome néphrotique sont résumés à la figure 4.13. La prise en charge comporte deux volets : traitement de l'affection sous-jacente, lorsque celle-ci peut être identifiée et qu'un traitement est possible, et traitement des conséquences de la fuite protéique. La néphrose lipoïdique répond souvent favorablement aux corticostéroïdes et aux immunosuppresseurs, mais les autres types de glomérulonéphrites répondent d'une façon générale moins bien aux traitements médicamenteux.

Les mesures générales permettant de contrebalancer les effets de la fuite protéique incluent un régime alimentaire riche en protéines, pauvre en sel, bien que la diminution de l'appétit et l'altération de l'absorption des nutriments due au syndrome œdémateux puissent être des facteurs limitants. L'augmentation de la ration protéique alimentaire doit être introduite avec précaution, lorsqu'il y a une insuffisance rénale concomitante. Il est important de ne pas engendrer une diurèse trop rapide, qui pourrait conduire à une hypovolémie et donc à une altération de la fonction rénale ; il faut également éviter toute déplétion potassique. La spironolactone est le diurétique de première intention, mais les thiazidiques ou le furosémide peuvent se révéler nécessaires par la suite. La prévention des infections est un élément majeur et une antibiothérapie prophylactique est souvent prescrite. Le risque de thrombose, particulièrement de thrombose veineuse rénale, qui peut entraîner une augmentation rapide de la protéinurie, peut justifier la prescription à visée prophylactique d'anticoagulants.

Pathologies rénales tubulaires

Les pathologies rénales tubulaires peuvent être congénitales ou acquises ; elles impliquent un ou plusieurs aspects de la fonction tubulaire. Les affections congénitales sont toutes rares ; leurs manifestations cliniques sont liées aux conséquences de la perte de substances qui sont normalement réabsorbées, en totalité ou en partie, par les tubules.

Syndrome de Fanconi

Il s'agit d'une atteinte généralisée de la fonction tubulaire, caractérisée par une glycosurie, une aminoacidurie, une phosphaturie et une acidose. Il peut être secondaire à diverses affections (figure 4.14). L'une d'entre elles est la cystinose, ou maladie de Lignac-Fanconi, pathologie héréditaire rare (environ 1 cas pour 40 000 naissances) dans laquelle il y a un défaut de transport de la cystine hors des lysosomes. Ce défaut conduit à une accumulation de cystine et à des dépôts de cristaux de cystine dans de nombreux tissus, dont le rein. Les enfants atteints ont des problèmes de développement, de rachitisme et de polyurie avec déshydratation, et évoluent parfois vers l'insuffisance rénale. Il n'y a pas de traitement spécifique. Il ne faut pas confondre la cystinose et la cystinurie, une atteinte du transport tubulaire.

Un syndrome de Fanconi primaire peut aussi se développer chez l'adulte jeune ; il est héréditaire, mais la nature du déficit est inconnue.

Acidoses tubulaires rénales (ATR)

Le défaut observé dans l'ATR proximale (type 2) est l'altération de la réabsorption du bicarbonate. L'ATR de type 2 est une composante du syndrome de Fanconi, mais peut aussi survenir de façon isolée. Une forme transitoire est parfois observée chez l'enfant. Le bicarbonate est réabsorbé en totalité si sa concentration plasmatique

Syndrome néphrotique		
Étiologies	**Manifestations cliniques et biochimiques**	
	Manifestations	**Mécanismes**
Néphrose lipoïdique	Protéinurie	Atteinte glomérulaire
Glomérulonéphrite membraneuse :		
Idiopathique	Œdème	Albumine plasmatique abaissée Hyperaldostéronisme secondaire
Associée à un carcinome, à une prise médicamenteuse ou à une infection, par exemple paludisme, hépatite B	Augmentation de la susceptibilité aux infections	Immunoglobulines et facteurs du complément plasmatiques abaissés
Lupus érythémateux disséminé	Tendance à la thrombose	Hyperfibrinogénémie et antithrombine III abaissée
Néphropathie diabétique		
Autres formes de glomérulonéphrite	Hyperlipidémie	Augmentation de la synthèse des apolipoprotéines

Figure 4.13 Syndrome néphrotique : étiologies, manifestations cliniques et biochimiques.

Cas clinique 4.4

Une petite fille âgée de 8 ans est hospitalisée pour un œdème généralisé. Ses urines présentent un aspect un peu trouble et le médecin de famille a dépisté une protéinurie.

Bilan

Sérum :	Sodium	130 mmol/l
	Potassium	3,6 mmol/l
	Bicarbonate	32 mmol/l
	Urée	2,0 mmol/l
	Créatinine	45 µmol/l
	Calcium	1,70 mmol/l
	Protéines totales	35 g/l
	Albumine	15 g/l
	Triglycérides	16 mmol/l
	Cholestérol	12 mmol/l
Protéinurie de 24h		12 g

Le sérum est très lipémique.

Commentaires

La présence d'une protéinurie, d'une hypoprotéinémie et d'un œdème définit un syndrome néphrotique. L'œdème résulte, en partie, de la redistribution du LEC entre les compartiments vasculaire et interstitiel ; l'hyperaldostéronisme secondaire, avec déplétion potassique, en est une conséquence fréquente.

La perte protéique ne se limite pas à l'albumine. Les concentrations plasmatiques des protéines porteuses d'hormones, de la transferrine et de l'antithrombine III sont également diminuées. D'un autre côté, il y a généralement une augmentation de la concentration des protéines de haut poids moléculaire, comme l'α_2-macroglobuline, les facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteur VIII, etc.) et les apolipoprotéines. L'augmentation des apolipoprotéines entraîne une hypercholestérolémie secondaire et une hypertriglycéridémie, qui peuvent à leur tour déterminer une pseudohyponatrémie. Chez les adultes présentant un syndrome néphrotique plus persistant, une athérosclérose accélérée peut se mettre en place. Les modifications de concentration des facteurs de la coagulation prédisposent à la thrombose veineuse, en particulier au niveau des veines rénales. L'hypocalcémie est liée en partie à la diminution des protéines porteuses, en partie à l'excrétion des métabolites de la vitamine D liés à la protéine fixant la vitamine D. La perte d'immunoglobulines et de fractions du complément détermine une susceptibilité accrue aux infections chez les patients présentant un syndrome néphrotique.

Dans le syndrome néphrotique, le DFG peut être bas, normal ou élevé. Dans la néphrose lipoïdique, il est souvent augmenté, ce qui se traduit par des concentrations d'urée et de créatinine abaissées. L'excrétion protéique doit être appréciée en fonction du DFG. La diminution de l'excrétion est généralement due à une diminution de la perméabilité glomérulaire, mais peut aussi survenir en relation avec une baisse du DFG. Celle-ci est attribuable à la pathologie sous-jacente ou à la chute du volume plasmatique.

Causes du syndrome de Fanconi
Erreurs innées du métabolisme :
Cystinose (maladie de Lignac-Fanconi)
Galactosémie
Intolérance au fructose
Glycogénoses
Tyrosinémie
Maladie de Wilson
Néphrotoxines :
Métaux lourds
Médicaments
Immunoglobulines monoclonales
Amyloïdose

Figure 4.14 Causes du syndrome de Fanconi.

est basse et, de ce fait, les patients excrètent une charge acide normale, au prix d'une acidose systémique. Le traitement consiste à administrer de grandes quantités de bicarbonate, par exemple 10 mmol/kg de poids corporel/24 h. L'ATR distale (type 1 ou classique) survient plus fréquemment. Elle peut être héréditaire ou acquise, par exemple secondaire à une hypercalcémie ou à une affection auto-immune. Il y a un défaut de l'excrétion des ions hydrogène et l'urine ne peut pas s'acidifier. Les principales conséquences sont l'ostéomalacie, l'hypercalciurie, la néphrocalcinose, les calculs rénaux et souvent l'hypokaliémie. En général, l'hyperkaliémie est plus classique dans les états d'acidose, mais dans ces types d'ATR, l'incapacité du rein d'excréter les ions hydrogène impose une augmentation de l'excrétion du potassium, lorsque le sodium est réabsorbé dans les tubes distaux, ce qui peut entraîner une déplétion potassique et une hypokaliémie. Le traitement comporte l'administration de bicarbonate, en quantité suffisante pour tamponner la production normale d'ions hydrogène (1–3 mg/kg de poids corporel/24 h), et de suppléments potassiques.

L'ATR la plus fréquemment rencontrée est celle de type 4. Elle est associée à un hypoaldostéronisme, secondaire à une affection surrénalienne ou à une pathologie rénale, dans laquelle il y a une diminution de la sécrétion de rénine (hypoaldostéronisme hyporéninémique, par exemple dans la néphropathie diabétique), ou une résistance à l'action de l'aldostérone (par exemple dans la néphropathie obstructive). Contrairement aux autres types d'ATR, il existe une hyperkaliémie. L'acidification de l'urine peut être maximale, mais seulement au prix d'une acidose systémique. Les signes cliniques sont avant tout ceux de l'affection sous-jacente. La prise en charge est dirigée vers celle-ci et la correction de l'hyperkaliémie.

Le diagnostic d'ATR repose sur des éléments de forte présomption. Classiquement, il y a une hyperchlorémie et un trou anionique normal. Les autres étiologies pouvant correspondre à cette association (par exemple perte alcaline intestinale et traitement par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) sont à exclure. La mesure du pH urinaire et la valeur de la kaliémie orientent généralement vers un diagnostic correct. La confirmation du diagnostic d'ATR de type 1 nécessite parfois une épreuve d'acidification urinaire (voir figure 4.15). Le diagnostic d'ATR de type 2 justifie parfois la détermination du seuil rénal du bicarbonate.

Altération de la capacité de concentration urinaire

L'altération de la capacité de concentration des urines est une caractéristique du diabète insipide néphrogénique, affection tubulaire primitive. C'est aussi un trait du diabète insipide central et de l'insuffisance rénale chronique, et elle se rencontre également avec l'hypercalcémie, l'hypokaliémie et certains médicaments, en particulier le lithium. Dans le diabète insipide néphrogénique, la sécrétion de vasopressine est normale, mais il y a un défaut des récepteurs ou de la médiation postréceptoriale nécessaire à l'action de l'hormone. L'hypercalcémie et l'hypokaliémie interfèrent également avec la voie de l'AMP cyclique.

Glycosurie

La glycosurie rénale bénigne est abordée page 200. Une glycosurie rénale peut survenir également en association à d'autres anomalies tubulaires, par exemple dans le syndrome de Fanconi.

Aminoacidurie

Une aminoacidurie rénale peut survenir en association à des concentrations plasmatiques normales d'acides aminés, du fait d'une réabsorption tubulaire déficiente, par exemple dans la maladie de Hartnup et la cystinurie. L'aminoacidurie est secondaire à une élévation des concentrations plasmatiques lorsque les mécanismes de transport tubulaires sont saturés, comme, par exemple, dans la phénylcétonurie.

La cystinurie a une incidence d'environ 1 cas pour 7000 naissances. La réabsorption tubulaire déficiente de la cystine, de l'ornithine, de l'arginine et de la lysine conduit à leur excrétion dans l'urine. La perte de ces acides aminés n'aurait en elle-même que peu d'incidence, mais la cystine est relativement insoluble et la cystinurie prédispose le patient à la formation de calculs rénaux. La prise en charge de la cystinurie est abordée page 289.

Rachitisme hypophosphatémique familial

Cette affection, connue également sous le nom de rachitisme résistant à la vitamine D, présente une transmission dominante liée à l'X. Un défaut de la réabsorption tubulaire du phosphate conduit à un rachitisme sévère. Celui-ci ne répond pas au traitement par la vitamine D

Test d'acidification urinaire	
Protocole	**Résultats**
Prélèvement sanguin pour le dosage des bicarbonates après une nuit de jeûne	Réponse normale : pH urinaire < 5,2 sur au moins un échantillon. Si on n'observe pas ce pH, on dose les bicarbonates plasmatiques. Le test est répété si les bicarbonates ne sont pas au-dessous de la limite inférieure de la normale
Mesure du pH sur un échantillon d'urine fraîche : Si pH urinaire < 5,5, ATR exclue. Si pH urinaire > 5,5 *et* $[HCO_3^-]$ plasmatique < 16 mmol/l diagnostic d'ATR posé	
Si pH urinaire > 5,5 *et* $[HCO_3^-]$ plasmatique > 16 mmol/l, donner du chlorure d'ammonium (100 mg/kg poids corporel) per os	ATR de type 1 : pH urinaire ≥ 6,5
Mesure du pH sur un échantillon d'urine fraîche, toutes les heures pendant 8 h	

Figure 4.15 Test d'acidification urinaire. Ce test ne doit pas être réalisé en cas de maladie hépatique. ATR : acidose tubulaire rénale.

seule, même administrée à fortes doses, mais peut être traité efficacement par une association de suppléments en phosphate per os et de vitamine D, généralement sous forme d'un dérivé 1α-hydroxylé.

Le rachitisme hypophosphatémique familial ne doit pas être confondu avec le rachitisme héréditaire vitamino-sensible de type I, affection à transmission autosomique récessive. Le défaut porte sur la 1α-hydroxylation du 25-hydroxycholécalciférol. Cette affection peut être traitée par les dérivés 1α-hydroxylés de la vitamine D seuls, et elle est abordée, de même que le rachitisme vitamino-sensible de type II, au chapitre 15 (p. 264).

Lithiases urinaires

Physiopathologie

Les calculs urinaires se forment lorsque l'urine est sursaturée en composés cristalloïdes entrant dans la composition des calculs. Les facteurs de prédisposition, ainsi que les types de calculs les plus fréquemment rencontrés en pratique clinique, sont indiqués à la figure 4.16.

L'hypercalciurie est trouvée chez 25 % des patients présentant des calculs d'oxalate/phosphate de calcium. Elle peut être associée à une hypercalcémie due, par exemple, à une hyperparathyroïdie primaire. Toutefois, l'hypercalciurie est souvent idiopathique : les patients sont normocalcémiques et l'anomalie primitive est l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium.

L'hyperoxalurie prédispose à la formation de calculs rénaux. L'hyperoxalurie primaire est une affection métabolique héréditaire rare. Deux types ont été décrits ; l'augmentation de la synthèse hépatique de l'acide oxalique est leur caractéristique commune. Dans le type 1, il y a une augmentation de l'excrétion urinaire des acides oxalique, glycoxylique et glycolique ; une insuffisance rénale s'installe dans la majorité des cas et des cristaux d'oxalate de calcium se déposent dans de nombreux tissus. Le type 2 est une affection beaucoup plus bénigne dans laquelle il y a une augmentation de l'excrétion urinaire des acides oxalique et glycérique ; il n'y a pas d'insuffisance rénale. L'hyperoxalurie secondaire est généralement provoquée par une augmentation de l'absorption intestinale de l'acide oxalique présent dans la ration alimentaire, avec ou sans augmentation des apports. On la rencontre dans de nombreuses affections gastro-intestinales, en particulier les maladies à composante inflammatoire et celles associées à une malabsorption. Dans ces situations, les acides gras libres non absorbés fixent le calcium. Ce phénomène limite la quantité de calcium disponible pour la combinaison à l'acide oxalique sous forme d'oxalate de calcium, qui est insoluble et normalement excrété dans les selles. Il en résulte une augmentation de la quantité d'acide oxalique en solution, susceptible d'être absorbé et de passer dans la circulation.

Exploration

L'interrogatoire et l'examen clinique peuvent suggérer une étiologie, par exemple une consommation d'eau insuffisante. Le bilan biochimique, plasmatique et urinaire, à réaliser est mentionné à la figure 4.16. Lorsqu'il a pu être recueilli, le calcul doit être analysé, même si l'identification de calculs d'acide urique ou de

Calculs urinaires

Facteurs prédisposants
Déshydratation
Infection du tractus urinaire
Alcalinisation persistante des urines
Hypercalciurie
Hyperuricosurie
Hyperoxalurie
Stase urinaire (due à une obstruction)
Manque d'inhibiteurs urinaires de la cristallisation

Composition
Oxalate de calcium (± phosphate)
Phosphate de calcium
Phosphate ammoniaco-magnésien (« triple phosphate » ou struvite)
Acide urique
Cystine

Explorations biochimiques
Analyse du calcul (si disponible)
Plasma :
- Calcium
- Bicarbonate
- Phosphate
- Acide urique

Urine :
- pH
- Test qualitatif pour la cystine
- Volume des urines de 24 h
- Excrétion de calcium, d'oxalate, d'acide urique et de citrate/24 h*
- Envisager le test d'acidification urinaire pour l'ATR

* Le citrate est un inhibiteur de la formation des calculs ; son excrétion est diminuée dans l'ATR de type 1.

Figure 4.16 Calculs rénaux : composition, facteurs de prédisposition et explorations biochimiques. ATR : acidose tubulaire rénale.

cystine est plus importante pour la prise en charge que celle de calculs calciques. On doit toujours rechercher une infection urinaire en présence de calculs urinaires. L'aspect radiologique d'un calcul peut être caractéristique ; par exemple, un calcul « ramifié » du bassinet contient des phosphates mixtes et il est lié à une infection chronique ; les calculs d'acide urique pur (sans calcium) sont radiotransparents, comme les calculs purs de cystine. Une urographie intraveineuse peut révéler une anomalie anatomique prédisposante. La plupart des calculs sont détectés à l'échographie.

Prise en charge

Les petits calculs sont souvent éliminés spontanément. Les calculs plus gros nécessitent une intervention chirurgicale ou une désintégration par ultrasons. Toute infection du tractus urinaire doit être traitée. L'identification de la cause déclenchante du processus lithiasique doit être réalisée, dans la mesure du possible, afin de prescrire un régime qui permettra de prévenir la formation de calculs ultérieurs. Cela est particulièrement important pour les patients chez qui ce problème est récurrent.

La prise en charge de la cystinurie est abordée page 289. L'hyperuricémie est traitée par allopurinol (voir p. 272). L'alcalinisation de l'urine augmente la solubilité de la cystine et de l'acide urique, mais peut être difficile à obtenir. Une consommation d'eau importante est recommandée chez tous les patients ayant une tendance à la lithiase urinaire.

Si les patients qui forment des calculs calciques sont en hypercalcémie, la cause sous-jacente doit être traitée. Pour la grande majorité des patients, qui ont une calcémie normale, des recommandations diététiques, limitant les apports de calcium et d'acide oxalique, sont appropriées. Toutefois, une restriction calcique au-dessous des niveaux recommandés est à éviter, car l'absorption de l'acide oxalique peut alors augmenter et il peut y avoir des effets secondaires osseux. Chez les patients non répondeurs, les diurétiques thiazidiques (qui diminuent l'excrétion urinaire du calcium) sont souvent très efficaces dans la prévention des rechutes.

Résumé

- **Les reins ont quatre fonctions essentielles : contrôle de la composition et du volume du liquide extracellulaire, maintien de l'homéostasie acidobasique, excrétion des produits de déchet du métabolisme et production hormonale.**
- **Le paramètre le plus simple, permettant une évaluation globale de la *fonction* rénale, est la créatinine plasmatique ; la présence d'une protéinurie est un marqueur sensible, mais non spécifique, d'*atteinte* rénale.**
- L'**insuffisance rénale aiguë** (IRA) est une affection qui peut engager le pronostic vital, caractérisée par une altération potentiellement réversible de la fonction rénale. Les causes incluent l'hypoperfusion rénale, les maladies rénales spécifiques et les médicaments néphrotoxiques. Quand l'hypoperfusion est en cause, il est possible de prévenir l'installation d'une atteinte organique en restaurant une perfusion normale. Les signes biochimiques d'IRA comprennent l'augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatiques, l'hyperkaliémie, l'hyperphosphatémie, l'acidose et la rétention liquidienne. Les patients sont souvent oliguriques et la dialyse ou l'hémofiltration sont fréquemment nécessaires jusqu'à récupération d'une fonction rénale normale.
- Dans l'**insuffisance rénale chronique** (IRC), il existe une perte irréversible de la fonction rénale ; les patients justifient in fine d'une transplantation ou d'une dialyse à long

terme. Les causes incluent le diabète, les maladies vasculaires, les glomérulonéphrites et les pyélonéphrites. L'IRC se développe généralement lentement, parce que les reins ont des réserves fonctionnelles considérables, et les patients consultent souvent à un stade avancé de la maladie. La rétention de l'urée, de la créatinine et des autres produits de déchet, ainsi que les perturbations de l'homéostasie hydroélectrolytique sont tout à fait caractéristiques ; l'acidose sévère et l'hyperkaliémie se rencontrent plus tardivement. L'atteinte osseuse, avec hypocalcémie et hyperphosphatémie, et l'anémie résultent de l'atteinte de la fonction endocrinienne du rein.

- Le **syndrome néphrotique** associe une protéinurie, une hypoprotéinémie et des œdèmes et peut résulter de diverses affections glomérulaires. Les manifestations cliniques et biochimiques sont liées à la perte protéique. En plus de l'albumine, dont la fuite est responsable des œdèmes, la perte des autres protéines augmente la susceptibilité aux infections et à la thrombose. Il y a ou non élévation du taux d'urée sanguin, en fonction du mécanisme de l'atteinte glomérulaire sous-jacente.
- La formation des **calculs urinaires** résulte essentiellement d'un phénomène de sursaturation de l'urine. Les facteurs prédisposants comprennent l'excrétion de solutés lithogènes, par exemple calcium, oxalate ou urate, l'apport d'eau insuffisant et les infections.
- Les **désordres de la fonction rénale tubulaire** peuvent conduire à une diminution de l'excrétion des substances normalement sécrétées par les tubules (par exemple les ions hydrogène) ou à une augmentation de l'excrétion des substances normalement réabsorbées (par exemple le glucose). Ils peuvent être de nature héréditaire ou acquise.

Chapitre 5



FOIE

INTRODUCTION

Le foie est d'une importance vitale pour le métabolisme intermédiaire ainsi que pour la détoxication et l'élimination des substances toxiques (figure 5.1). Une atteinte organique peut ne pas affecter apparemment son activité car le foie présente une réserve fonctionnelle considérable et, par conséquent, les examens simples de la fonction hépatique (par exemple les concentrations plasmatiques de bilirubine et d'albumine) sont des marqueurs peu sensibles des pathologies correspondantes. Les tests reflétant une atteinte des cellules hépatiques (en particulier la mesure de l'activité des enzymes hépatiques dans le plasma) ont souvent, à cet égard, plus de valeur. Même si l'habitude perdure, il est tout à fait inapproprié de classer ces examens en « tests fonctionnels hépatiques ». De nombreux examens biologiques ont été proposés pour évaluer de façon quantitative la fonction hépatocytaire (voir p. 86) mais ils sont encore peu utilisés en pratique clinique.

Les résultats du bilan biochimique hépatique standard fournissent rarement d'eux-mêmes un diagnostic précis, parce qu'ils traduisent des processus pathologiques de base communs à de nombreuses pathologies. Cependant, les paramètres biochimiques sont peu onéreux, non vulnérants et disponibles partout, et ils peuvent orienter la prescription

Fonctions principales du foie

Métabolisme glucidique
Néoglucogenèse
Synthèse et catabolisme du glycogène

Métabolisme lipidique
Synthèse des acides gras
Synthèse et excrétion du cholestérol
Synthèse des lipoprotéines
Cétogenèse
Synthèse des acides biliaires
25-hydroxylation de la vitamine D

Métabolisme protidique
Synthèse des protéines plasmatiques (incluant quelques facteurs de la coagulation mais pas les immunoglobulines)
Synthèse de l'urée

Métabolisme hormonal
Métabolisme et excrétion des hormones stéroïdiennes
Métabolisme des hormones polypeptidiques

Médicaments et substances étrangères
Métabolisme et excrétion

Stockage
Glycogène
Vitamine A
Vitamine B_{12}
Fer

Métabolisme et excrétion de la bilirubine

Figure 5.1 Fonctions principales du foie.

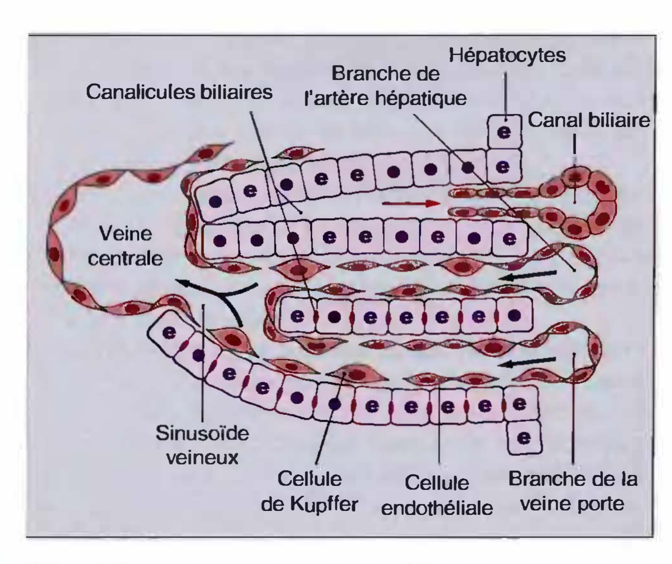


Figure 5.2 Ultrastructure hépatique. Le foie se compose d'acini au sein desquels des travées d'hépatocytes, cellules polygonales épaisses, sont bordées d'espaces vasculaires appelés sinusoïdes, qui transportent le sang (flèches noires) des veinules portes et des artérioles hépatiques vers la veine centrale. La bile (flèche rouge) est sécrétée par les hépatocytes dans les canalicules, qui se jettent dans le canal biliaire.

d'autres moyens diagnostiques, en particulier l'imagerie et la biopsie du foie. Ils sont aussi utiles dans le dépistage des pathologies hépatiques et le suivi de leur évolution.

Le foie présente une double irrigation sanguine : les deux tiers environ proviennent de la veine porte, qui draine une grande part de l'intestin et par laquelle la plupart des nutriments absorbés dans le tube digestif atteignent le foie, et le tiers restant provient de la veine hépatique, qui apporte l'essentiel de l'oxygène au foie. Le sang quitte le foie par les veines hépatiques, qui convergent vers la veine cave inférieure.

L'activité métabolique du foie a lieu dans les cellules parenchymateuses, qui représentent 80 % de la masse organique ; le foie contient également les cellules de Kupffer du système réticulo-endothélial. Les cellules parenchymateuses sont contiguës aux sinus veineux, qui véhiculent le sang en provenance de la veine porte et de l'artère hépatique, et aux canalicules biliaires, qui sont les plus petites ramifications du système biliaire (figure 5.2). Les substances destinées à une excrétion biliaire sont sécrétées par les hépatocytes dans les canalicules, passent par les canaux intrahépatiques et atteignent le duodénum via le canal biliaire commun.

Les pathologies hépatiques les plus fréquentes sont :

- les hépatites, caractérisées par des lésions des hépatocytes ;
- la cirrhose, dans laquelle une fibrose conduit à un rétrécissement du tissu hépatique métaboliquement actif, à une diminution des fonctions hépatocellulaires et à l'obstruction du flux biliaire ;
- les tumeurs, la plupart du temps secondaires ; par exemple, les métastases des cancers du gros intestin, de l'estomac et des poumons.

Les patients présentant une pathologie hépatique ont souvent des symptômes et signes caractéristiques, mais les signes cliniques sont parfois non spécifiques et, chez quelques individus, la pathologie hépatique est découverte incidemment. Du fait des relations étroites entre le foie et le système biliaire, les pathologies biliaires extrahépatiques se traduisent parfois par des signes cliniques évoquant une affection hépatique, ou ont une répercussion sur les fonctions hépatiques ; par exemple, l'obstruction du canal biliaire peut entraîner un ictère et, si elle persiste, une forme de cirrhose.

MÉTABOLISME DE LA BILIRUBINE

La bilirubine est issue principalement de la fraction héminique des molécules d'hémoglobine et elle est libé-

rée lorsque les globules rouges sénescents sont retirés de la circulation par le système réticulo-endothélial (figure 5.3) ; le fer de l'hème est réutilisé mais le noyau tétrapyrrolique est catabolisé en bilirubine. Les autres sources de bilirubine sont la myoglobine et les cytochromes.

La bilirubine non conjuguée est insoluble dans l'eau ; elle est transportée dans la circulation sanguine en liaison à l'albumine. Dans le foie, elle est captée par les hépatocytes selon un processus impliquant des protéines de transport spécifiques. La bilirubine est alors transportée au niveau du réticulum endoplasmique lisse, où elle subit un phénomène de conjugaison, principalement à l'acide glucuronique, pour former un diglucuronide ; ce processus est catalysé par une enzyme, la bilirubine-uridyl diphosphate (UDP) glucuronyl transférase. La bilirubine conjuguée est soluble dans l'eau et elle est sécrétée dans les canalicules biliaires, puis elle atteint l'intestin grêle par les canaux du système biliaire. La sécrétion dans les canalicules biliaires est une étape limitante du métabolisme de la bilirubine. Dans l'intestin, la bilirubine est convertie par action bactérienne en urobilinogène, un composé incolore. Une partie de l'urobilinogène passe dans le sang portal ; sa captation hépatique est incomplète ; une petite quantité passe dans la circulation systémique puis est excrétée dans l'urine. La plus grande part de l'urobilinogène intestinal est oxydée dans le côlon en un pigment brun, la stercobiline, qui est excrétée dans les selles.

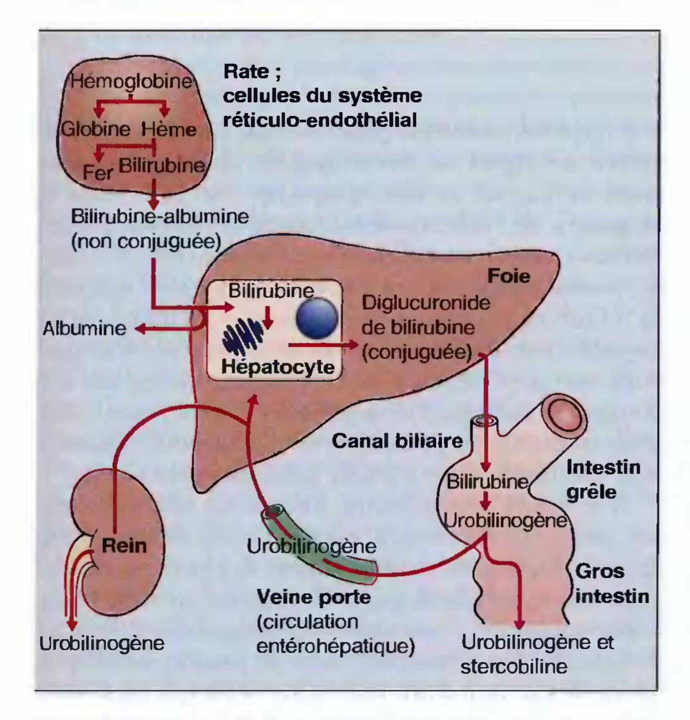


Figure 5.3 Excrétion de la bilirubine par le foie. La bilirubine qui, dans le plasma, est liée à l'albumine, est captée à l'intérieur des hépatocytes, conjuguée dans le réticulum endoplasmique lisse et excrétée par les canaux biliaires dans l'intestin, où elle est transformée en urobilinogène. La majorité de l'urobilinogène est oxydée en stercobiline dans le côlon et excrétée dans les selles. Une petite portion d'urobilinogène est absorbée au niveau de l'intestin grêle et passe dans la circulation entérohépatique. Alors que la plus grande partie est excrétée dans la bile, une fraction passe dans la circulation systémique puis est excrétée dans l'urine.

Quelque 300 mg de bilirubine sont produits environ chaque jour, mais un foie sain peut en métaboliser et en excréter dix fois plus. Le dosage de la bilirubine plasmatique est donc un marqueur peu sensible de la fonction hépatique.

La bilirubine présente physiologiquement dans le plasma est principalement sous forme non conjuguée (environ 95 %) ; dans la mesure où elle est liée aux protéines, elle n'est pas filtrée par les glomérules rénaux et, chez les individus sains, elle n'est donc pas détectable dans l'urine. Une bilirubinurie reflète une augmentation de la concentration plasmatique en bilirubine conjuguée, et elle est toujours pathologique.

L'ictère, c'est-à-dire la coloration jaune des tissus due aux dépôts de bilirubine, est un signe clinique fréquent des pathologies hépatiques. Un ictère clinique peut ne pas être décelé avant que la concentration en bilirubine plasmatique ne dépasse deux fois et demie la limite supérieure de l'intervalle de référence, c'est-à-dire plus de 50 µmol/l. L'hyperbilirubinémie peut être provoquée par une augmentation de production de la bilirubine, par une altération de son métabolisme, par une diminution de l'excrétion ou une association de ces différents facteurs. Les causes d'ictère sont mentionnées à la figure 5.4.

BILAN BIOCHIMIQUE HÉPATIQUE

Bilirubine

L'hyperbilirubinémie n'est pas toujours associée aux pathologies hépatiques, et cette association n'est pas, de toute façon, exclusive. Par exemple, elle est généralement absente dans les cas de cirrhose bien compensée mais elle est classique aux stades avancés des carcinomes pancréatiques.

Hyperbilirubinémie non conjuguée

Dans les cas d'excès de bilirubine non conjuguée, les concentrations chez l'adulte dépassent rarement 100 µmol/l. En l'absence de pathologie hépatique, l'hyperbilirubinémie non conjuguée est due le plus souvent à l'hémolyse ou à la maladie de Gilbert, une affection héréditaire du métabolisme de la bilirubine.

Dans l'hémolyse, l'hyperbilirubinémie est due à une augmentation de la production de bilirubine, qui dépasse les capacités de captation et de conjugaison du foie. De toute façon, plus la quantité de bilirubine excrétée dans la bile est grande, plus la quantité d'urobilinogène passant dans la circulation entérohépatique

Principales causes d'ictère

Préhépatiques	Posthépatiques
Hémolyse Érythropoïèse inefficace	Calculs biliaires Striction biliaire Carcinome du pancréas ou des voies biliaires Cholangite

Hépatiques

Prémicrosomal : Médicaments, par exemple la rifampicine, qui interfère avec la captation de la bilirubine Microsomal : Prématurité Hépatite, virale ou médicamenteuse Maladie de Gilbert Maladie de Crigler-Najjar	Postmicrosomal : Altération de l'excrétion : Hépatite Médicaments, par exemple méthyltestostérone, rifampicine Maladie de Dubin-Johnson Obstruction intrahépatique : Hépatite Cirrhose Infiltrations, par exemple lymphome, amyloïdose Atrésie biliaire Tumeurs Infections extrahépatiques

Figure 5.4 Classification et principales causes d'ictère. Au cours des hépatites, le métabolisme de la bilirubine peut être affecté à différents niveaux. En général, l'ictère est dû principalement à la bilirubine conjuguée.

augmente et plus le taux d'urobilinogène urinaire est élevé. Le tableau biologique des ictères hémolytiques (préhépatiques) est résumé sur la figure 5.5.

L'activité des enzymes de conjugaison hépatiques est classiquement faible à la naissance puis elle augmente rapidement par la suite ; l'ictère « physiologique » transitoire du nouveau-né reflète cette immaturité. En cas d'hémolyse excessive, par exemple dans l'incompatibilité Rhésus, ou de déficit enzymatique, dans les cas de prématurité ou de syndrome de Crigler-Najjar, il peut y avoir une augmentation massive de la concentration plasmatique en bilirubine non conjuguée. Si la concentration en bilirubine dépasse approximativement 340 µmol/l, sa captation par le cerveau peut entraîner des dommages centraux sévères (ictère nucléaire).

Hyperbilirubinémie conjuguée

Cette situation est due à la libération de bilirubine dans la circulation, à partir des hépatocytes ou du système biliaire, lorsque la voie normale d'excrétion est bloquée. La bilirubine conjuguée, soluble dans l'eau, passant dans la circulation systémique, est excrétée dans l'urine, qui prend alors une coloration brun-orange foncée. En cas d'obstruction biliaire totale, la bilirubine n'atteint plus le tube digestif, il n'y a plus de formation de stercobiline et les selles sont décolorées. Le diagnostic différentiel des ictères à bilirubine conjuguée est envisagé pages 92–94.

L'hyperbilirubinémie peut être due à un excès de bilirubine conjuguée ou non conjuguée. Le dosage des fractions conjuguée et non conjuguée est utile dans le diagnostic de l'ictère néonatal, quand on ne peut pas différencier a priori un défaut de conjugaison des autres causes possibles ; il est moins souvent justifié chez l'adulte. Si la bilirubine plasmatique est inférieure à 100 µmol/l et les autres tests de la fonction hépatique normaux, on peut supposer que l'élévation de la concentration est due à la forme non conjuguée du pigment. On peut tester l'urine pour confirmation puisque, avec une hyperbilirubinémie non conjuguée, il n'y a pas de bilirubine dans l'urine.

Il se forme une troisième fraction de bilirubine, qui consiste en de la bilirubine conjuguée liée de façon covalente à l'albumine, dans le plasma des patients présentant une hyperbilirubinémie conjuguée au long cours. Cette substance a une demi-vie comparable à celle de l'albumine. Sa persistance dans le plasma pendant la phase de guérison d'une pathologie hépatique ou après la levée d'une obstruction biliaire explique la persistance de l'ictère en l'absence de bilirubinurie, qui survient parfois dans de telles circonstances.

Enzymes plasmatiques

Les enzymes utilisées dans l'évaluation de la fonction hépatique sont l'aspartate et l'alanine aminotransférases

Résultats biologiques que l'on peut observer dans un ictère hémolytique	
Bilirubine plasmatique	Non conjuguée Rarement > 100 µmol/l sauf chez les nouveau-nés
Enzymes plasmatiques	Activités aspartate aminotransférase et hydroxybutyrate déshydrogénase modérément augmentees
Haptoglobine plasmatique	Diminuée
Urobilinogène urinaire	Augmenté
Sang périphérique	Augmentation des réticulocytes Diminution de l'hémoglobine Morphologie anormale des globules rouges sur lame Test de Coombs (direct) positif

Figure 5.5 Résultats biologiques que l'on peut observer dans un ictère hémolytique.

(autrefois appelées transaminases et encore abrégées sous la forme ASAT et ALAT, respectivement), la phosphatase alcaline (PAL) et la γ-glutamyl-transférase (γGT). En général, ces enzymes ne constituent pas des marqueurs spécifiques de dysfonctionnement hépatique. L'isoenzyme hépatique des PAL est une exception, et l'activité ALAT est plus spécifique du foie que l'ASAT.

L'augmentation de l'activité des aminotransférases traduit une cytolyse ; les activités plasmatiques peuvent être 20 fois plus élevées que la limite supérieure de la normale (LSN) en cas d'hépatite. Dans le syndrome de cholestase, l'activité PAL plasmatique s'élève. Cela est dû principalement à l'augmentation de synthèse de l'enzyme, stimulée par la cholestase. Dans l'ictère obstructif sévère, l'activité PAL plasmatique peut être 10 fois plus élevée que la LSN.

Cependant, en pratique, l'élévation de l'activité des aminotransférases et de l'activité PAL est fréquente dans les pathologies hépatiques en général, même si l'une des deux prédomine parfois. Dans les syndromes de cholestase primaires, il peut y avoir des lésions hépatocellulaires secondaires et une élévation subséquente de l'activité des aminotransférases, tandis qu'une cholestase survient fréquemment dans les affections hépatocellulaires. On rencontre une élévation de l'activité γGT à la fois dans les syndromes de cholestase et de cytolyse : cette enzyme est un marqueur très sensible, mais non spécifique, de pathologie hépatique. Ainsi, même si certains profils enzymatiques sont fréquemment observés dans des pathologies hépatiques variées, ils ne sont pas véritablement diagnostiques.

L'enzymologie clinique est très utile dans le suivi des pathologies hépatiques, une fois le diagnostic posé. La baisse de l'activité des aminotransférases suggère une diminution de la cytolyse hépatique et la baisse de l'activité PAL, une guérison de la cholestase. Toutefois, dans l'insuffisance hépatique aiguë sévère, une diminution de l'activité des aminotransférases peut indiquer à tort une amélioration alors qu'elle est due en fait à une destruction presque complète des cellules parenchymateuses.

Les autres causes d'élévation des activités aminotransférases, γGT et PAL sont abordées au chapitre 13.

Protéines plasmatiques

L'albumine est synthétisée par le foie et sa concentration plasmatique reflète en partie la capacité fonctionnelle de cet organe. L'albuminémie tend à diminuer au cours des pathologies hépatiques chroniques, mais elle reste habituellement normale dans les stades précoces d'hépatite aiguë, en raison de sa demi-vie longue (environ 20 jours). Il y a beaucoup d'autres causes d'hypoalbuminémie, envisagées page 228, mais une concentration plasmatique d'albumine normale chez un patient présentant une pathologie hépatique chronique traduit une fonction de synthèse intacte ; une diminution exprime une détérioration significative.

Le temps de Quick (appelé improprement « taux » de prothrombine), habituellement exprimé par rapport à un contrôle (*international normalized ratio* [INR]), est un temps de coagulation du plasma qui reflète l'activité des facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K, synthétisés par le foie, parmi lesquels le facteur VII a la demi-vie la plus courte (4–6 h). Un allongement du temps de Quick est souvent un signe précoce d'affection hépatique aiguë, mais peut traduire aussi un déficit en vitamine K. L'origine peut être précisée par administration parentérale de vitamine K : s'il y a un déficit, le temps de Quick revient à la normale en 18 h.

L'augmentation polyclonale des immunoglobulines est fréquente dans les pathologies hépatiques chroniques (en particulier d'origine auto-immune) et peut provoquer

une augmentation de la concentration des protéines totales plasmatiques, même si l'albumine est diminuée. Les IgA plasmatiques sont souvent augmentées dans les pathologies d'origine alcoolique, les IgG dans l'hépatite auto-immune et les IgM dans la cirrhose biliaire primitive, mais ces variations sont non spécifiques. L'élément diagnostique le plus pertinent est la détermination des autoanticorps individuels : les anticorps antimitochondrie sont augmentés dans presque rous les cas de cirrhose biliaire primitive, et les anticorps antimuscle lisse et antinucléaires dans de nombreux cas d'hépatite auto-immune. Les infections virales sont dépistées par la détermination des anticorps et des antigènes des virus correspondants.

L'utilisation diagnostique des variations d'autres protéines plasmatiques est mentionnée figure 5.6.

Autres tests de la fonction hépatique

Compte tenu des nombreux inconvénients des tests simples envisagés ci-dessus, il n'est pas surprenant que d'autres tests aient été proposés dans le but d'améliorer la sensibilité et la spécificité diagnostiques. Divers tests dynamiques, qui visent à évaluer la masse cellulaire hépatique fonctionnelle, sont disponibles, mais rarement utilisés en pratique. On peut les considérer comme semblables, dans leur principe, aux mesures de clairance pour la fonction rénale, parce qu'en utilisant des substances marquées, excrétées ou métabolisées par le foie, ils évaluent les capacités d'épuration ou de métabolisation de celui-ci. Il s'agit du test respiratoire à l'aminopyrine marquée au ^{14}C, du test d'évaluation de la déméthylation dépendant du cytochrome P450, et de la capacité d'élimination du galactose, mesure de la phosphorylation du galactose. Ces tests sont plus sensibles que les explorations conventionnelles mais prennent plus de temps ; leur utilisation est surtout destinée à des situations particulières (par exemple le suivi de nouveaux traitements, l'établissement d'un pronostic, etc.). Le test fonctionnel quantitatif le plus récent et le plus simple (nécessitant seulement un prélèvement sanguin) est la mesure de la formation de monoéthylglycinexylidide (MEGX) après administration d'un bolus de lidocaïne (Xylocaïne®). Malheureusement, l'intervalle de référence est large et il semble que des mesures répétées soient plus informatives qu'une dérermination isolée.

Les concentrations plasmatiques des acides biliaires augmentent dans les pathologies hépatiques, mais bien qu'il s'agisse d'un élément hautement spécifique, les dosages d'acides biliaires ne sont en général pas plus sensibles que les tests classiques. Ils ont, cependant, un intérêt particulier dans les affections hépatiques qui se développent pendant la grossesse (voir p. 96). Le dosage plasmatique des différentes fractions conjuguées de la bilirubine est très prometteur en terme de sensibilité, mais nécessite encore des améliorations techniques. Il en est de même pour la mesure de l'activité de l'isoenzyme α de la glutathion-S-transférase, qui paraît plus sensible et spécifique d'une atteinte hépatique que celle des aminotransférases.

Exploration non biologique des pathologies hépatobiliaires

D'autres approches d'exploration peuvent fournir des informations précieuses chez les patients suspectés de pathologie hépatique. L'ultrasonographie doppler peut révéler la présence de calculs, d'une dilatation du système biliaire et un aspect hyperréfléchissant caractéristique d'une stéatose hépatique. La cholangiographie – examen du système biliaire sous rayons X, effectué par voie intraveineuse ou rétrograde, au moyen d'un endoscope (cholangiopancréatographie endoscopique rétrograde [CPER]) – peut révéler des anomalies de structure du système biliaire. L'artériographie peut mettre en évidence une vascularisation pathologique typique dans les tumeurs hépatiques. Le scanner et l'imagerie par résonance

Protéines plasmatiques présentant une valeur diagnostique dans les pathologies hépatiques		
Protéines	**Pathologies**	**Variations de concentration**
Albumine	Pathologie hépatique chronique	↓
γ-globulines	Cirrhose, en particulier auto-immune	↑
α_1-antitrypsine	Cirrhose due au déficit en α_1-antitrypsine	↓
Céruléoplasmine	Maladie de Wilson	↓
α-fœtoprotéine	Carcinome hépatocellulaire primitif	Fortement ↑
Transferrine	Hémochromatose	normale mais saturée à 100 % en fer
Ferritine	Hémochromatose	Fortement ↑

Figure 5.6 Protéines plasmatiques présentant une valeur diagnostique dans les pathologies hépatiques.

une augmentation de la concentration des protéines totales plasmatiques, même si l'albumine est diminuée. Les IgA plasmatiques sont souvent augmentées dans les pathologies d'origine alcoolique, les IgG dans l'hépatite auto-immune et les IgM dans la cirrhose biliaire primitive, mais ces variations sont non spécifiques. L'élément diagnostique le plus pertinent est la détermination des autoanticorps individuels : les anticorps antimitochondrie sont augmentés dans presque tous les cas de cirrhose biliaire primitive, et les anticorps antimuscle lisse et antinucléaires dans de nombreux cas d'hépatite auto-immune. Les infections virales sont dépistées par la détermination des anticorps et des antigènes des virus correspondants.

L'utilisation diagnostique des variations d'autres protéines plasmatiques est mentionnée figure 5.6.

Autres tests de la fonction hépatique

Compte tenu des nombreux inconvénients des tests simples envisagés ci-dessus, il n'est pas surprenant que d'autres tests aient été proposés dans le but d'améliorer la sensibilité et la spécificité diagnostiques. Divers tests dynamiques, qui visent à évaluer la masse cellulaire hépatique fonctionnelle, sont disponibles, mais rarement utilisés en pratique. On peut les considérer comme semblables, dans leur principe, aux mesures de clairance pour la fonction rénale, parce qu'en utilisant des substances marquées, excrétées ou métabolisées par le foie, ils évaluent les capacités d'épuration ou de métabolisation de celui-ci. Il s'agit du test respiratoire à l'aminopyrine marquée au ^{14}C, du test d'évaluation de la déméthylation dépendant du cytochrome P450, et de la capacité d'élimination du galactose, mesure de la phosphorylation du galactose. Ces tests sont plus sensibles que les explorations conventionnelles mais prennent plus de temps ; leur utilisation est surtout destinée à des situations particulières (par exemple le suivi de nouveaux traitements, l'établissement d'un pronostic, etc.). Le test fonctionnel quantitatif le plus récent et le plus simple (nécessitant seulement un prélèvement sanguin) est la mesure de la formation de monoéthylglycinexylidide (MEGX) après administration d'un bolus de lidocaïne (Xylocaïne®). Malheureusement, l'intervalle de référence est large et il semble que des mesures répétées soient plus informatives qu'une détermination isolée.

Les concentrations plasmatiques des acides biliaires augmentent dans les pathologies hépatiques, mais bien qu'il s'agisse d'un élément hautement spécifique, les dosages d'acides biliaires ne sont en général pas plus sensibles que les tests classiques. Ils ont, cependant, un intérêt particulier dans les affections hépatiques qui se développent pendant la grossesse (voir p. 96). Le dosage plasmatique des différentes fractions conjuguées de la bilirubine est très prometteur en terme de sensibilité, mais nécessite encore des améliorations techniques. Il en est de même pour la mesure de l'activité de l'isoenzyme α de la glutathion-S-transférase, qui paraît plus sensible et spécifique d'une atteinte hépatique que celle des aminotransférases.

Exploration non biologique des pathologies hépatobiliaires

D'autres approches d'exploration peuvent fournir des informations précieuses chez les patients suspectés de pathologie hépatique. L'ultrasonographie doppler peut révéler la présence de calculs, d'une dilatation du système biliaire et un aspect hyperréfléchissant caractéristique d'une stéatose hépatique. La cholangiographie – examen du système biliaire sous rayons X, effectué par voie intraveineuse ou rétrograde, au moyen d'un endoscope (cholangiopancréatographie endoscopique rétrograde [CPER]) – peut révéler des anomalies de structure du système biliaire. L'artériographie peut mettre en évidence une vascularisation pathologique typique dans les tumeurs hépatiques. Le scanner et l'imagerie par résonance

Protéines plasmatiques présentant une valeur diagnostique dans les pathologies hépatiques

Protéines	Pathologies	Variations de concentration
Albumine	Pathologie hépatique chronique	↓
γ-globulines	Cirrhose, en particulier auto-immune	↑
α_1-antitrypsine	Cirrhose due au déficit en α_1-antitrypsine	↓
Céruléoplasmine	Maladie de Wilson	↓
α-fœtoprotéine	Carcinome hépatocellulaire primitif	Fortement ↑
Transferrine	Hémochromatose	normale mais saturée à 100 % en fer
Ferritine	Hémochromatose	Fortement ↑

Figure 5.6 Protéines plasmatiques présentant une valeur diagnostique dans les pathologies hépatiques.

magnétique permettent d'objectiver les lésions volumineuses, solides ou kystiques. La méthode diagnostique de référence, en particulier dans les pathologies chroniques et les cancers du foie, est l'histologie, généralement après biopsie percutanée.

PATHOLOGIES HÉPATIQUES

Hépatite aiguë

L'hépatite aiguë est généralement provoquée par une infection virale (en particulier les virus des hépatites A, B, C, D et E mais aussi le virus d'Epstein-Barr et le cytomégalovirus) ou des toxiques (par exemple l'alcool, le paracétamol, le tétrachlorure de carbone et diverses toxines fongiques). Il y a une variation considérable dans la sévérité et le déroulement de l'affection mais les modifications du bilan biochimique standard reflètent le même processus physiopathologique sous-jacent et sont similaires quelle que soit la cause.

Les patients peuvent présenter d'emblée un ictère mais il y a souvent un stade préictérique avec des symptômes relativement non spécifiques, comme l'anorexie ou la sensation de malaise.

Au cours de l'évolution d'une hépatite aiguë, on peut dépister précocement, par bandelette réactive, la présence de bilirubine et d'urobilinogène dans l'urine. Tant que la bilirubine plasmatique est augmentée, il y a une excrétion de bilirubine dans l'urine. L'urobilinogène peut disparaître de l'urine au moment du pic ictérique, quand la cholestase est totale et quand la bilirubine n'atteint plus le tube digestif, mais il réapparaît en phase de guérison lorsque l'excrétion biliaire redevient normale. Ces variations (figure 5.7) n'ont pas d'incidence pratique sur la prise en charge de l'hépatite, mais la détection de la bilirubine dans l'urine est un moyen diagnostique simple et efficace d'orienter vers une hépatite au stade préictérique de la maladie.

Tableau biochimique caractéristique au cours d'une hépatite aiguë

	Phase préictérique	Phase ictérique
Bilirubine plasmatique	N/↑	↑↑
Aminotransférases plasmatiques	↑↑↑	↑
Phosphatase alcaline plasmatique	N	N/↑
Bilirubine urinaire	↑	↑
Urobilinogène urinaire	↑	Absent

Figure 5.7 Tableau biochimique caractéristique au cours d'une hépatite aiguë. N : normal.

Cas clinique 5.1

Un étudiant âgé de 20 ans présente un syndrome grippal avec perte d'appétit, nausées et douleur au niveau de l'hypocondre droit. À la palpation, le foie est un peu douloureux et tendu. Deux jours après, il développe un ictère ; ses urines sont foncées et ses selles décolorées.

Bilan

	Lors de la visite	Une semaine après
Sérum :		
Bilirubine	38 µmol/l	230 µmol/l
Albumine	40 g/l	38 g/l
ASAT	450 U/l	365 U/l
PAL	70 U/l	150 U/l
γGT	60 U/l	135 U/l
Urine :		
Bilirubine	Positive	Positive
Urobilinogène	Positif	Négatif

Commentaires

La première série de résultats est caractéristique d'un début d'hépatite, avec une élévation de l'activité aminotransférase reflétant la cytolyse hépatique. Celle-ci précède habituellement l'augmentation de la bilirubine et le développement de l'ictère. L'altération de la sécrétion hépatique de la bilirubine conjuguée et de la captation de l'urobilinogène du sang portal entraîne leur excrétion urinaire.

La deuxième série de résultats montre l'élévation attendue de la bilirubine plasmatique, avec une diminution de l'activité ASAT, puisque la phase de cytolyse aiguë est passée. L'augmentation de l'activité PAL, généralement inférieure à 3 fois la LSN, est commune à ce stade. Au cours d'une hépatite, la bilirubine plasmatique est à la fois sous forme conjuguée et non conjuguée, avec une prédominance de la première. La bilirubine conjuguée est excrétée dans l'urine et la décoloration des selles reflète la diminution de l'excrétion biliaire. L'albumine sérique reste normale dans cette affection aiguë.

La plupart des cas d'hépatites virales guérissent définitivement. Dans les cas sévères, une insuffisance hépatique peut s'installer, mais la majorité des patients qui passent la phase aiguë récupèrent complètement, comme en témoignent les activités aminotransférases qui reviennent à la normale en 10–12 semaines. Dans quelques cas d'infection par les virus des hépatites B et C, les activités aminotransférases restent élevées ; l'antigénémie persiste et une pathologie hépatique chronique s'installe. L'infection par le virus de l'hépatite A ne passe jamais à la chronicité.

Hépatite chronique

L'hépatite chronique est définie comme une inflammation hépatique persistant au-delà de 6 mois. Il y a plusieurs causes possibles. Les hépatites auto-immunes, l'infection chronique par les virus des hépatites B ou C, et l'alcoolisme sont particulièrement importants.

Les hépatites auto-immunes (autrefois appelées hépatites chroniques actives) surviennent de façon caractéristique chez la femme jeune, bien qu'on puisse les rencontrer aussi bien chez l'homme que chez la femme, à tout âge. Il existe aussi une forme aiguë. L'étiologie est inconnue. Il y a une forte association avec d'autres maladies auto-immunes. Les autoanticorps (antinucléaires et antimuscle lisse) sont souvent présents à des titres élevés. Les anticorps antimicrosomes hépatiques et rénaux sont caractéristiques d'une forme d'hépatite auto-immune qui se déclare plus fréquemment au cours de l'enfance, de façon plus brutale et avec une évolution plus agressive.

Les activités des aminotransférases plasmatiques sont classiquement élevées au cours d'une hépatite chronique, mais les autres tests hépatiques sont le plus souvent normaux, jusqu'à ce que la cirrhose s'installe. Même si l'évolution naturelle d'une hépatite auto-immune est généralement la cirrhose, celle-ci peut être prévenue par un traitement immunosuppresseur (classiquement l'azathioprine et les corticostéroïdes), mis en place de façon précoce.

Insuffisance hépatique aiguë

Ce terme englobe un ensemble de signes cliniques de dysfonction hépatique sévère et d'encéphalopathie, se développant dans les 6 mois suivant la première manifestation de l'affection. On le préfère actuellement au terme d'« hépatite fulminante ».

L'insuffisance hépatique aiguë peut être suraiguë (encéphalopathie se développant dans les 7 jours suivant le début de l'ictère), aiguë (8–28 jours) ou subaiguë (ictère précédant l'encéphalopathie de 4–12 semaines). C'est une situation rare : les toxiques (par exemple le paracétamol) et les hépatites sont les causes les plus fréquentes. La lésion hépatique sous-jacente est souvent potentiellement réversible, car le foie a une capacité de régénération considérable, mais l'atteinte métabolique est profonde et le pronostic réservé ; l'insuffisance hépatique aiguë s'accompagne souvent d'insuffisance rénale.

Les manifestations métaboliques d'insuffisance hépatique aiguë comprennent l'hyponatrémie sévère, l'hypocalcémie et l'hypoglycémie. L'homéostasie acidobasique est fréquemment perturbée. Une acidose lactique peut se développer en conséquence d'une insuffisance de la néoglucogenèse hépatique à partir du lactate, mais elle peut être masquée par l'alcalose respiratoire provoquée par la stimulation anormale des centres respiratoires. La dépression généralisée du tronc cérébral peut conduire à un arrêt respiratoire. Dans quelques cas (non habituel dans l'empoisonnement au paracétamol), une alcalose métabolique prédomine : elle est due en partie à la perte excessive de potassium dans l'urine, à la déplétion potassique intracellulaire et à l'hyperaldostéronisme secondaire, et en partie à l'accumulation de substances basiques, comme l'ammoniaque, dans le sang.

En dépit de la présence éventuelle d'une insuffisance rénale, la concentration plasmatique de l'urée est souvent basse, et reflète la diminution de la synthèse hépatique. La créatininémie est en théorie un marqueur plus fiable de la fonction rénale et de la nécessité ou non de dialyser le patient, mais quelques méthodes de dosage de la créatinine sont sensibles à l'interférence de la bilirubine et donnent des résultats erronés chez les patients ictériques. Le temps de Quick est très allongé, en conséquence de l'altération de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation, et le risque hémorragique est une préoccupation clinique systématique dans ce contexte.

Prise en charge

La prise en charge comprend le maintien des fonctions vitales et la correction du déséquilibre métabolique. L'insuffisance respiratoire peut justifier la mise en place d'une ventilation artificielle et l'hémodialyse peut se révéler nécessaire si l'insuffisance rénale s'installe. Une coopération étroite entre les cliniciens et les biologistes est déterminante dans la prise en charge d'une insuffisance hépatique aiguë. La solution d'un support hépatique de substitution n'est pas encore au point (bien que des essais cliniques récents de « foie artificiel », reposant sur des cultures d'hépatocytes humains et fournissant un support temporaire, le temps que les capacités de régénération du patient se mettent en place, soient prometteurs), et la transplantation hépatique est à envisager dans les cas les plus sévères.

Comme pour la cirrhose, la possibilité d'une transplantation hépatique en traitement de l'insuffisance hépatique aiguë a souligné le besoin de bons marqueurs de pronostic. Différents systèmes de scores multifactoriels ont été décrits, reposant, par exemple, sur le temps de Quick (qui est allongé), sur la sévérité de l'acidose, sur

le taux du facteur V (abaissé) ou du rapport facteur V/facteur VIII (également abaissé).

Cirrhose

Les causes de cirrhose comprennent l'ingestion excessive d'alcool, les maladies auto-immunes (par exemple, les hépatites auto-immunes), la cirrhose biliaire primitive, la persistance des virus des hépatites B ou C et différentes pathologies métaboliques héréditaires, comme la maladie de Wilson, l'hémochromatose et le déficit en α_1-antitrypsine.

En raison de la grande capacité fonctionnelle du foie, les anomalies métaboliques et cliniques peuvent ne pas apparaître jusqu'à un stade avancé de la maladie ; jusqu'à ce moment, la cirrhose est dite « compensée ». Il n'y a pas de tests biochimiques simples et fiables qui permettent de diagnostiquer un état subclinique ; les tests dynamiques de la fonction hépatique (voir p. 86) seraient en revanche tout à fait indiqués dans ce contexte mais ils prennent du temps et ne sont pas réalisés en routine.

Le propeptide aminoterminal du procollagène de type III (PIIINP) est un peptide produit au cours de la synthèse du collagène ; sa concentration plasmatique reflète le degré de la fibrose, l'une des caractéristiques de la cirrhose, mais elle peut être aussi augmentée par l'inflammation et la nécrose. Ce peptide est intéressant dans le suivi des patients traités par un agent cytotoxique, le méthotrexate (voir p. 323). Le méthotrexate peut entraîner une fibrose hépatique. Il est recommandé que les patients traités par méthotrexate bénéficient régulièrement d'une biopsie hépatique, dont la fréquence peut être diminuée en suivant les patients par les concentrations plasmatiques du PIIINP.

L'encéphalopathie, caractérisée par une diminution de la conscience et l'altération des fonctions centrales, est souvent présente au stade de cirrhose décompensée et peut être aussi un signe de gravité dans une hépatite aiguë. Les substances impliquées dans le développement de l'encéphalopathie comprennent l'ammoniaque, qui s'accumule en cas d'altération du cycle de l'urée, et des neurotransmetteurs toxiques, comme l'octopamine et la β-phényléthanolamine. Ces neurotransmetteurs dérivent de deux acides aminés, la tyrosine et la phénylalanine, respectivement, par décarboxylation bactérienne dans le tube digestif, et sont normalement détoxiqués dans le foie.

Le traitement de l'encéphalopathie hépatique comprend la prise en charge de tout facteur d'aggravation comme l'hémorragie gastro-intestinale, la restriction de la ration protéique alimentaire, et l'administration de lavements ou de laxatifs (par exemple le lactulose) pour vider le tube digestif de toute substance azotée. La néomycine, antibiotique non absorbé, peut être utilisée pour stériliser l'intestin afin de réduire la production de toxines par les bactéries. Un apport énergétique approprié est essentiel et l'homéostasie hydroélectrolytique doit être maintenue. En cas d'ascite, la restriction sodée s'impose.

Cas clinique 5.2

Une propriétaire de bar, dans la cinquantaine, est admise à l'hôpital pour une hématémèse. L'endoscopie révèle la présence de varices œsophagiennes. La seule anomalie biochimique est une activité γGT élevée (245 U/l). Ses varices sont traitées par sclérothérapie et aucun saignement ne survient par la suite. On demande à la patiente d'arrêter toute consommation alcoolique. Elle est à nouveau hospitalisée un an après, ictérique, somnolente et avec des manifestations cliniques de pathologie hépatique chronique.

Bilan

Sérum :	Albumine	25 g/l
	Bilirubine	260 µmol/l
	PAL	315 U/l
	ASAT	134 U/l
	γGT	360 U/l

Commentaires

La patiente a continué de boire et les lésions hépatiques qui en résultent ont affecté les fonctions hépatiques. La diminution de l'albumine sérique, l'élévation de la bilirubine plasmatique et les perturbations enzymatiques sont compatibles avec une cirrhose et un processus cytolytique actif ; le temps de Quick est aussi allongé.

Dans les pathologies hépatiques chroniques, la décompensation peut être accélérée par un processus infectieux, des saignements intestinaux, par exemple à partir de varices, des érosions et ulcères, et divers médicaments, dont les diurétiques. On peut prescrire les diurétiques en traitement de l'ascite, très commune dans les affections hépatiques chroniques, mais avec précaution. La pathogenèse de l'ascite est complexe. L'hypertension portale due à l'obstruction veineuse hépatique provoque une vasodilatation artérielle splanchnique. Cela entraîne un défaut de remplissage de la circulation artérielle et une stimulation de la rétention d'eau et de sodium. L'hypoalbuminémie peut aussi y contribuer.

Cas clinique 5.3

Une femme âgée de 40 ans consulte pour un ictère. Il n'y a pas de contexte d'hépatite, de voyage récent à l'étranger, de toxicomanie ou de transfusion. Elle ne boit jamais d'alcool. Elle se portait jusqu'ici très bien mais a souffert de démangeaisons de plus en plus intenses lors des 18 derniers mois.

Bilan

Sérum :	Protéines totales	85 g/l
	Albumine	28 g/l
	Bilirubine	340 μmol/l
	PAL	522 U/l
	ASAT	98 U/l
	γGT	242 U/l

Commentaires

L'activité phosphatase alcaline très élevée témoigne d'un ictère cholestatique ; l'albumine abaissée est compatible avec une affection hépatique chronique. L'indice diagnostique est l'élévation de la protidémie totale, correspondant à un taux de globulines de 57 g/l. C'est une caractéristique fréquente de pathologie auto-immune hépatique. Les examens complémentaires mettent en évidence des anticorps antimitochondrie à titre élevé, caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive. Le diagnostic est confirmé par l'examen histologique d'un fragment de tissu prélevé par biopsie percutanée.

Dans les affections hépatiques chroniques, le prurit est dû à l'accumulation des sels biliaires. Le dosage des sels biliaires plasmatiques a été proposé comme marqueur sensible des fonctions hépatocellulaires, mais n'a pas été adopté en routine, sauf au cours de la grossesse (voir p. 86).

L'insuffisance rénale est une complication bien connue des maladies hépatiques chroniques, en particulier au stade terminal de la cirrhose alcoolique. Elle peut se manifester par une nécrose tubulaire aiguë, due, par exemple, à une hémorragie ou à une infection, mais elle est le plus souvent de nature fonctionnelle, ce qui signifie que les reins sont histologiquement normaux et que la fonction tubulaire est intacte, mais que l'urine est concentrée et présente une concentration en sodium abaissée. Il n'y a cependant aucun bénéfice durable à l'expansion temporaire du volume liquidien extracellulaire. Ce syndrome « hépatorénal » peut survenir spontanément ou bien être accéléré par une perte liquidienne (diarrhée, utilisation inappropriée de diurétiques). La réponse au traitement est généralement faible et l'urémie, la rétention liquidienne et une hypotension sévère s'installent progressivement, bien que le décès soit plus souvent en rapport avec l'insuffisance hépatique qu'avec l'insuffisance rénale. La physiopathologie n'est pas complètement élucidée : une vasoconstriction rénale intense, probablement secondaire à une diminution du débit cardiaque et à une augmentation de la résistance des vaisseaux rénaux, est un facteur important.

Les perturbations endocriniennes sont fréquentes chez les patients présentant une pathologie hépatique chronique. La plus manifeste est la féminisation des hommes, avec gynécomastie, impuissance, diminution de la pilosité, atrophie testiculaire, etc. L'altération du métabolisme des androgènes et des estrogènes, et l'augmentation de la concentration plasmatique de la *sex hormone-binding globulin* (voir p. 173) sont vraisemblablement impliquées.

Une fois installée, la cirrhose hépatique est irréversible. Lorsque cela est possible, toute cause sous-jacente devrait être traitée de façon appropriée. Les complications spécifiques, comme l'ascite, le risque hémorragique (par exemple en relation avec des varices œsophagiennes résultant de l'hypertension portale) et la malabsorption, peuvent aussi bénéficier d'un traitement. Les causes de décès comprennent l'encéphalopathie hépatique, les saignements incontrôlés et les septicémies.

Le développement de la transplantation hépatique en traitement de la cirrhose a montré la nécessité de s'appuyer sur des marqueurs de pronostic fiables. Plusieurs indices pronostiques, fondés sur la combinaison des signes cliniques et des résultats de paramètres biochimiques comme le temps de Quick, l'albuminémie et la bilirubinémie, ont été développés. La chirurgie ne devrait pas être entreprise si le pronostic à court terme est encore bon, ni retardée si l'état du patient est critique.

Alcool et foie

L'alcool est la cause la plus fréquente de pathologie hépatique. On distingue trois contextes principaux. L'accumulation de lipides dans le foie (stéatose hépatique) survient fréquemment chez les personnes qui abusent de l'alcool ; elle peut entraîner une hépatomégalie asymptomatique, avec une élévation modérée des aminotransférases plasmatiques, une élévation plus marquée de l'activité γGT, mais une concentration en bilirubine normale. Une hépatite alcoolique franche se développe souvent après une période d'excès de boisson chez les patients coutu-

miers d'une telle consommation. Enfin, l'alcoolisme chronique est une cause fréquente de cirrhose. Le risque est plus grand chez les femmes que chez les hommes mais la cirrhose n'est pas systématique, même chez les gros buveurs : seulement 10–20 % des alcooliques chroniques développent une cirrhose. L'aspect le plus important de la prise en charge, en dehors des mesures générales déjà évoquées et du traitement des complications, est de persuader le patient de la nécessité d'un sevrage. Si l'on arrive à ce résultat, le pronostic de la cirrhose alcoolique est meilleur que celui des autres causes de cirrhose. Les autres aspects de la toxicité de l'alcool sont envisagés au chapitre 20.

Stéatose hépatique non alcoolique

En dehors de l'alcoolisme, il existe d'autres contextes de stéatose hépatique, dont les plus fréquents sont l'obésité et le diabète. Les autres causes incluent l'alimentation parentérale (en particulier hypercalorique, voir p. 339), le manque de nourriture, quelques erreurs innées du métabolisme (par exemple la glycogénose de type 1) et les médicaments, notamment un antiarythmique, l'amiodarone.

Les patients se plaignent parfois d'une sensation d'inconfort dans le quart supérieur droit de l'abdomen, mais sont généralement asymptomatiques ; les concentrations plasmatiques de bilirubine et d'albumine sont normales mais les activités aminotransférases peuvent être 2 à 3 fois supérieures à la valeur haute des intervalles de référence, avec un rapport des activités aspartate/alanine aminotransférase (ASAT/ALAT) typiquement inférieur ou égal à 1 ; l'activité γ-glutamyl-transférase est généralement élevée, dans une proportion qui reflète le degré de la stéatose.

La biopsie hépatique montre une infiltration lipidique, mais, comme pour le patient du cas clinique 5.4, le diagnostic est en principe posé sur la base des signes cliniques et de l'élimination des autres causes. Chez la majorité des patients, le pronostic est bon, et la guérison possible si l'on traite efficacement la cause sous-jacente. Dans certains cas, cependant, il y a une évolution en stéatohépatite et en fibrose, avec altération des fonctions hépatiques et, enfin, en cirrhose. L'origine de cette évolution est inconnue, mais pourrait être liée à une augmentation du stress oxydant. Chez quelques patients qui ont évolué jusqu'au stade terminal de l'atteinte hépatique et bénéficié d'une transplantation, il y a eu des récidives.

Tumeurs et infiltrations hépatiques

Le foie est souvent un site de métastases cancéreuses. Les tumeurs primitives du foie sont rares dans les pays occidentaux, mais surviennent plus fréquemment dans d'autres localisations géographiques. Les tumeurs primitives sont associées à la cirrhose, à la persistance des marqueurs sérologiques des hépatites B et C, et à différentes substances carcinogènes, comme les aflatoxines.

Cas clinique 5.4

Une femme âgée de 54 ans, chez qui on a diagnostiqué récemment un diabète, est adressée à un service de diabétologie pour un bilan initial et la mise en place du traitement. L'examen clinique est sans particularité, à l'exception d'un indice de masse corporelle à 36 kg/m^2 (valeurs de référence : 20–25).

Bilan

Sérum :	Créatinine	92 μmol/l
	Bilirubine	16 μmol/l
	ASAT	72 U/l
	PAL	142 U/l
	γGT	98 U/l
	Albumine	43 g/l
	Cholestérol	5,2 mmol/l
	Triglycérides (à jeun)	7,4 mmol/l
Sang :	HbA_{1c}	9,2 %

Commentaires

En raison des anomalies du bilan hépatique, des explorations complémentaires sont réalisées. Les tests sérologiques pour les virus des hépatites et les autoanticorps sont négatifs et il n'y a pas d'argument en faveur d'une hémochromatose ; l'échographie hépatique montre des images hyperréfléchissantes, caractéristiques d'une infiltration lipidique. La patiente nie vigoureusement toute prise alcoolique excessive, affirmant qu'elle boit seulement de temps en temps un verre de vin « en société, quand nous sortons ». Il y a donc une présomption de stéatose hépatique non alcoolique ; on lui donne des conseils diététiques et on lui prescrit de la metformine. Six mois après, son indice de masse corporelle a chuté à 31 et l'HbA_{1c} est à 7 %, témoignant d'un équilibre glycémique satisfaisant. On refait un bilan hépatique, qui est normal, et les triglycérides à jeun sont à 3,2 mmol/l.

L'α-fœtoprotéine plasmatique est élevée au moment du diagnostic chez environ 70 % des patients présentant un carcinome hépatocellulaire primaire, et constitue un marqueur intéressant pour ce type de tumeur, bien qu'elle soit également élevée, en principe dans des proportions moins importantes, dans les hépatites aiguës et chroniques et dans la cirrhose. Les pathologies d'infiltration qui peuvent toucher le foie comprennent les lymphomes et la dégénérescence amyloïde. Les patients affectés, ainsi que ceux présentant des tumeurs intrahépatiques, n'ont souvent pas d'ictère. La seule anomalie biochimique peut être une élévation de l'activité PAL plasmatique.

Exploration de l'ictère (« jaunisse »)

Chez l'adulte, l'ictère à bilirubine non conjuguée est généralement modéré. La maladie de Gilbert, l'hémolyse et l'interférence de certains médicaments avec la captation hépatique de la bilirubine en sont les causes principales. Les autres paramètres du bilan hépatique sont normaux et il n'y a pas de bilirubine dans l'urine. La maladie de Gilbert (voir plus loin) est le plus souvent un diagnostic d'exclusion ; les signes d'ictère hémolytique sont résumés sur la figure 5.5.

Dans toute pathologie hépatique, bien qu'il puisse y avoir une diminution de la captation et de la conjugaison de la bilirubine, l'altération de l'excrétion est la cause principale d'hyperbilirubinémie et la bilirubine en excès est conjuguée. Le diagnostic différentiel d'ictère à bilirubine conjuguée porte donc sur les hépatites et les causes de cholestase intra- et extrahépatique, c'est-à-dire le blocage de l'écoulement de la bile du foie vers l'intestin (voir figure 5.4). On peut obtenir des informations importantes pour le diagnostic par l'interrogatoire et l'examen clinique. Les tests biochimiques sont également informatifs ; par exemple, l'élévation de l'activité aminotransférase plasmatique suggère la présence de lésions hépatocellulaires, tandis qu'une élévation majeure de l'activité PAL est un témoin de cholestase. La sérologie, qui permet de dépister les anticorps caractéristiques d'une infection virale, est essentielle dans ce contexte.

Il est rare de pouvoir différencier de façon certaine les cholestases intra- et extrahépatiques à partir des seuls résultats du bilan biochimique. Une fois que l'on a exclu une hépatite, l'étape suivante est généralement l'examen échographique, suivi d'examens complémentaires appropriés si l'échographie apporte des arguments d'obstruction biliaire (voir figure 5.8 et p. 86).

Cas clinique 5.5

Une femme âgée consulte son médecin généraliste pour une perte de poids et une constipation. Elle a perdu environ 8 kg en 2 mois et n'a plus d'appétit. Avant, elle allait chaque jour à la selle mais depuis peu, il se passe plusieurs jours entre chaque selle, avec des matières fécales à chaque fois moins abondantes. À l'examen, elle est anémique et de toute évidence très amaigrie. Il y a une hépatomégalie, avec des contours irréguliers ; une masse est palpable au niveau de la fosse iliaque droite.

Bilan

Sérum :	Albumine	30 g/l
	PAL	314 U/l
	Bilirubine, ASAT et γGT	Normales
Recherche de sang dans les selles		Positive

Un lavement baryté révèle l'existence d'un carcinome du cæcum ; une scintigraphie hépatique montre de nombreuses images lacunaires caractéristiques de métastases.

Commentaires

L'élévation de l'activité PAL chez un patient atteint d'un carcinome peut être due à des métastases osseuses ou hépatiques. Quand l'origine de cette élévation n'est pas cliniquement évidente, il est classique d'étudier les isoenzymes. En présence de métastases hépatiques, il n'y a souvent pas d'élévation de la bilirubine plasmatique, jusqu'à ce que les ganglions lymphatiques portes soient impliqués et obstruent les canaux biliaires principaux. Bien que les métastases hépatiques puissent obstruer les canalicules biliaires, ce qui se traduit par une élévation de l'activité PAL, l'excrétion de la bilirubine dans la circulation sanguine peut être prise en charge par le tissu hépatique non affecté par le processus tumoral.

L'hypoalbuminémie est fréquente dans les pathologies malignes et habituellement multifactorielle. Dans ce cas, la dénutrition, l'accélération du catabolisme (cachexie cancéreuse) et l'envahissement du tissu hépatique normal par la tumeur peuvent être des facteurs favorisants.

Le carcinome du cæcum est souvent cliniquement silencieux et ne se manifeste qu'au moment du processus métastatique.

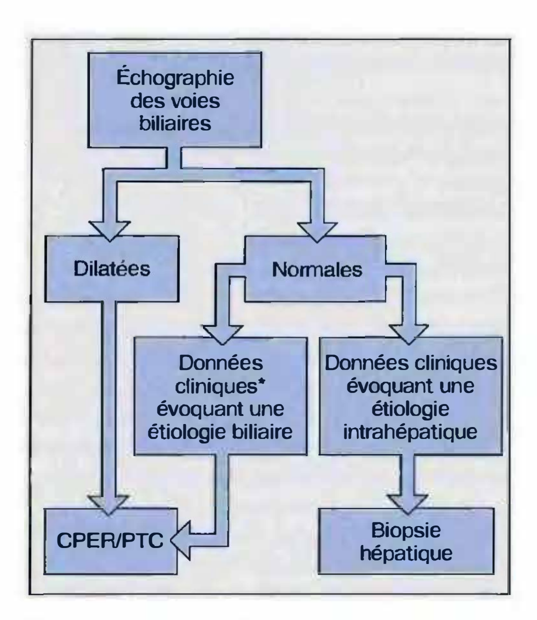


Figure 5.8 Protocole d'exploration d'un ictère cholestatique. CPER : cholangiopancréatographie endoscopique rétrograde ; PTC : cholangiographie percutanée transhépatique (deuxième alternative).
*Par exemple douleur de la sphère biliaire.

L'exploration d'un ictère s'installant en postchirurgical est abordée dans le cas clinique 5.7. La cholestase, parfois associée à un ictère, est une complication bien connue de la nutrition parentérale. Cela est abordé en détail au chapitre 20.

Anomalies héréditaires du métabolisme de la bilirubine

On distingue quatre contextes d'ictère provoqué par une anomalie héréditaire du métabolisme de la bilirubine : les maladies de Gilbert, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson et le syndrome de Rotor. Leurs caractéristiques sont résumées sur la figure 5.9. La maladie de Gilbert touche 2–3 % de la population mais les autres sont rares.

L'ictère de la maladie de Gilbert est classiquement modéré et survient seulement de façon intermittente. Il est souvent remarqué après une infection ou une période de moindre alimentation, peut-être du fait de l'augmentation de la concentration plasmatique des acides gras non estérifiés, qui entrent en compétition avec la bilirubine pour le transport par l'albumine et la captation par les cellules hépatiques. Il peut y avoir une sensation légère de malaise et de trouble hépatique mais il n'y a pas d'autre manifestation physique anormale. Le foie est histologiquement normal et il n'y a pas de séquelle.

La maladie de Gilbert est généralement diagnostiquée sur la base des signes cliniques et de l'exclusion d'une

Cas clinique 5.6

Une gérante de bar à la retraite consulte son médecin de famille pour une douleur épigastrique irradiant dans le dos, non associée à la prise alimentaire et durant depuis 3 mois. Il lui prescrit des antiacides mais elle revient 1 mois après, avec une douleur plus intense et une perte de poids. La semaine précédente, ses urines sont devenues foncées et ses selles décolorées. Elle présente également un ictère. À l'examen, à part l'ictère et les signes de perte de poids, on ne relève rien de particulier.

Bilan

Sérum :	Protéines totales	72 g/l
	Albumine	40 g/l
	Bilirubine	380 µmol/l
	PAL	510 U/l
	ASAT	80 U/l
	γGT	115 U/l

L'échographie montre une dilatation des canaux biliaires.
Un lavement baryté permet d'identifier une indentation de la seconde partie du duodénum par une masse extrinsèque, que l'on suppose être un cancer de la tête du pancréas.
La scanographie de l'abdomen suggère aussi la présence d'une tumeur intrapancréatique, confirmée par laparotomie.

Commentaires

Les résultats du bilan biochimique suggèrent que l'ictère est dû à une obstruction biliaire, et ne vont pas dans le sens d'une pathologie hépatique, même s'ils ne permettent pas de l'exclure. Les signes cliniques sont en faveur d'un carcinome de la tête du pancréas, obstruant le canal biliaire au niveau de l'entrée dans le duodénum. Toutefois, les résultats biochimiques, bien que compatibles avec ce diagnostic, pourraient aussi résulter d'une lithiase du canal biliaire principal, d'une tumeur métastatique impliquant les ganglions lymphatiques au niveau du hile du foie ou d'une cholestase intrahépatique.

Le carcinome du pancréas se traduit souvent par une douleur et un ictère cholestatique. Le taux du marqueur tumoral CA 19-9 est souvent élevé (voir p. 313), mais au moment du diagnostic, le stade est habituellement trop avancé pour espérer un traitement curatif.

Cas clinique 5.7

Un homme âgé est admis à l'hôpital pour une douleur abdominale aiguë. Sur le plan clinique, il présente une péritonite généralisée et la radiographie suggère une perforation viscérale. À la laparotomie, on met en évidence une rupture de diverticule du côlon sigmoïde. On réalise un lavage péritonéal et on installe une colostomie. Soixante-douze heures après, le patient est à nouveau dans un état critique. Il est en hypotension en dépit des différentes perfusions et du traitement par des substances inotropes ; des matières fécales s'échappent de la plaie et il est discrètement ictérique.

Bilan

Sérum :	Bilirubine	84 µmol/l
	ASAT	124 U/l
	PAL	152 U/l

Commentaires

L'ictère postopératoire est un problème clinique classique. Les causes peuvent être :

- une augmentation de la formation de la bilirubine, due par exemple à une hémolyse post-transfusionnelle ou à la résorption d'hématomes ;
- des lésions hépatocellulaires, dues par exemple à des médicaments, au choc, à une hépatite transfusionnelle ou concomitante ;
- une cholestase intrahépatique, due par exemple à une infection, à l'hypotension, à des médicaments ou à l'alimentation parentérale ;
- une obstruction extrahépatique, due par exemple à des calculs ou à des dommages périopératoires des canaux biliaires.

L'ictère postopératoire est souvent multifactoriel, comme pour ce patient qui présente une hypotension et une infection. L'élévation de l'activité PAL est compatible avec la cholestase mais l'élévation de l'activité aminotransférase pourrait être due à des dommages tissulaires autres qu'hépatiques. L'origine de la cholestase chez un patient septique est incertaine : l'altération des capacités hépatiques sécrétoires, l'obstruction due au gonflement des cellules de Kupffer et les modifications de la composition de la bile jouent certainement toutes un rôle.

Cas clinique 5.8

On signale à un étudiant en médecine, qui se remet d'une grippe, qu'il est discrètement ictérique. Inquiet à l'idée d'avoir une hépatite, l'étudiant fait un bilan biochimique.

Bilan

Sérum :	Bilirubine	60 µmol/l
	PAL	74 U/l
	ASAT	35 U/l
	Hémoglobine	16 g/dl
	Réticulocytes	1 %
Urine :	Bilirubine	Négative

Commentaires

La recherche négative de bilirubine dans l'urine indique que l'hyperbilirubinémie plasmatique est sous forme non conjuguée. Il n'y a pas d'élément en faveur d'une cytolyse hépatique, et l'hémoglobine et la numération réticulocytaire normales montrent qu'il ne s'agit pas d'un contexte hémolytique. Par élimination, le diagnostic s'oriente vers une maladie de Gilbert.

L'hyperbilirubinémie est due à un déficit de la séquence régulatrice du gène codant pour la bilirubine UDP-glucuronyl transférase ; dans certains cas, il y a aussi une diminution de la captation hépatique de la bilirubine. Dans les cas où l'on trouve une histoire familiale, le mode de transmission est caractéristique d'une mutation unique, autosomique dominante.

hémolyse. En cas de doute, on peut utiliser des tests de provocation. Une augmentation de la bilirubine plasmatique de 20 µmol/l, en réponse à une prise alimentaire de 400 kcal sur 48 h, ou bien en réponse à une perfusion d'acide nicotinique (50 mg par voie intraveineuse en 30 s, avec des prises de sang toutes les demi-heures pendant 2 h, puis toutes les heures pendant 3 h), est caractéristique.

Anomalies isolées des « enzymes hépatiques »

Avec l'utilisation très large des profils biochimiques, on découvre souvent incidemment des anomalies des enzymes hépatiques, en l'absence de toute évidence clinique de pathologie hépatobiliaire. Une élévation isolée de l'activité PAL est généralement due à une maladie

Anomalies héréditaires du métabolisme de la bilirubine		
Affections	**Déficit**	**Caractéristiques clinicobiologiques**
Maladie de Gilbert	Diminution de la conjugaison de la bilirubine et diminution de la captation dans quelques cas (autosomique dominant)	Hyperbilirubinémie non conjuguée modérée, fluctuante, qui augmente au cours du jeûne Biopsie hépatique normale Vie quotidienne normale
Maladie de Crigler-Najjar	Type 1 (autosomique récessif) Absence d'enzyme de conjugaison	Hyperbilirubinémie non conjuguée sévère Décès précoce par ictère nucléaire Réponse partielle à la photothérapie, pas de réponse au phénobarbital
	Type 2 (autosomique récessif ?) Déficit partiel de l'enzyme de conjugaison	Hyperbilirubinémie non conjuguée sévère, mais bonne réponse au phénobarbital et à la photothérapie Les patients atteignent souvent l'âge adulte
Maladie de Dubin-Johnson	Diminution de l'excrétion hépatique de la bilirubine (autosomique récessif)	Hyperbilirubinémie conjuguée modérée, fluctuante Dépôt pigmentaire hépatique (mélanine) Augmentation du rapport coproporphyrine I/III dans l'urine Bilirubinurie Vie quotidienne normale
Syndrome de Rotor	Inconnu (autosomique récessif)	Identique à la maladie de Dubin-Johnson mais absence de pigmentation hépatique

Figure 5.9 Anomalies héréditaires du métabolisme de la bilirubine. La nature exacte du défaut métabolique dans la maladie de Dubin-Johnson est inconnue.

osseuse : les étiologies hépatiques s'accompagnent classiquement d'une élévation de l'activité γGT et l'association des deux nécessite des explorations complémentaires. L'élévation isolée de l'activité γGT est souvent liée au phénomène d'induction enzymatique (par exemple par l'alcool ou certains médicaments) et non à une atteinte hépatique. L'élévation isolée des aminotransférases est fréquente. Elle peut indiquer une hépatite cliniquement silencieuse ; les stéatohépatites non alcooliques (voir p. 91) en sont une cause plus fréquente. Une origine iatrogène (qu'il s'agisse de médicaments prescrits, de médicaments conseils, de médecines douces ou à base de plantes) doit toujours être envisagée. Il est fréquent d'observer des anomalies du bilan hépatique chez les malades en phase aiguë ; il peut s'agir d'une cholestase intrahépatique secondaire à une septicémie ou d'une congestion hépatique secondaire à une insuffisance cardiaque.

Pathologies hépatiques rares

La maladie de Wilson est une anomalie héréditaire (autosomique récessive) du métabolisme du cuivre, caractérisée par une diminution de l'excrétion biliaire du cuivre et une diminution de son incorporation à la céruléoplasmine, une protéine plasmatique. Le cuivre se dépose dans le foie, les ganglions basaux du cerveau et la cornée. La maladie de Wilson peut se traduire pendant l'enfance par une hépatite fulminante, accompagnée dans de nombreux cas par une hémolyse et une atteinte tubulaire rénale, ou chez les adultes jeunes par une cirrhose ou des manifestations d'atteinte des ganglions basaux (par exemple dysarthrie, tremblements et mouvements choréiformes).

Les manifestations biochimiques de la maladie de Wilson comprennent une diminution de la concentration plasmatique de céruléoplasmine, des taux plasmatiques de cuivre subnormaux ou abaissés (avec une augmentation de la liaison à l'albumine) et une augmentation de l'excrétion urinaire du cuivre. La diminution de la céruléoplasmine n'est pas spécifique de la maladie de Wilson, et peut être aussi observée dans les hépatites chroniques et la malnutrition. Le diagnostic de certitude est posé par la démonstration de la forte teneur en cuivre du tissu hépatique, après biopsie ; on observe également, à un moindre degré, des dépôts hépatiques de cuivre dans la cirrhose biliaire primitive et l'atrésie biliaire néonatale, mais ces pathologies ont d'autres manifestations spécifiques.

La maladie de Wilson est traitée par la pénicillamine, qui complexe le cuivre et augmente son excrétion urinaire ; dans les formes chroniques, ce traitement bloque souvent l'évolution de la maladie. Lorsque les patients font une hépatite fulminante, le pronostic est réservé

mais quelques cas ont été traités avec succès par transplantation hépatique ; dans la mesure où le déficit génétique est exprimé dans le foie, la greffe hépatique guérit la maladie.

L'hémochromatose (voir p. 299), pathologie héréditaire caractérisée par une captation intestinale excessive du fer et des dépôts tissulaires de fer, peut toucher plusieurs organes, dont le foie.

Le déficit en α_1-antitrypsine (voir p. 229), anomalie héréditaire caractérisée soit par l'absence de la protéine dans le plasma soit par la présence d'une forme anormale de la protéine, est une cause rare de cirrhose.

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est de plus en plus utilisée dans les cas d'atteinte sévère et irréversible du foie. Les donneurs sont rares et il faut sélectionner avec soin les patients. En postchirurgical, les complications principales sont l'hémorragie, l'insuffisance rénale, la non-fonctionnalité immédiate du greffon, l'infection et le rejet. Les résultats des activités aminotransférases plasmatiques et des autres tests de la fonction hépatique peuvent indiquer la survenue de complications, mais le diagnostic repose généralement sur les techniques d'imagerie ou la biopsie. Le suivi des traitements immunosuppresseurs par la ciclosporine et le tacrolimus est abordé au chapitre 19.

Calculs et pathologies des voies biliaires

Les calculs sont composés primitivement de cholestérol, avec des quantités variables de bilirubine et de sels de calcium. Le cholestérol est maintenu en solution dans la bile grâce aux propriétés tensioactives des sels biliaires et de la lécithine, mais alors que des changements de proportion de ces différents éléments prédisposent à la formation de calculs, d'autres facteurs sont aussi impliqués. Il peut se former des calculs primaires de diglucuronides de bilirubine chez les patients présentant une anémie hémolytique chronique.

La lithiase peut être cliniquement silencieuse. Elle peut, cependant, entraîner une colique vésiculaire et une obstruction, et prédisposer à la cholécystite, à la cholangite et à la pancréatite. Les paramètres biochimiques sont intéressants dans la prise en charge de ces pathologies, mais l'analyse chimique des calculs biliaires n'a pas d'incidence sur le diagnostic de routine et la prise en charge chirurgicale des patients lithiasiques.

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie hépatique cholestatique, caractérisée par une inflammation et une fibrose progressive du système biliaire, conduisant à la cirrhose et à l'insuffisance hépatique. Bien qu'elle puisse survenir à n'importe quel âge, la plupart des patients affectés sont des hommes jeunes, et environ deux tiers d'entre eux présentent une maladie inflammatoire intestinale (habituellement, une colite ulcéreuse). L'origine est inconnue, mais une base immunopathologique est vraisemblable. La majorité des patients sont positifs pour les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), qui ne sont, en aucun cas, spécifiques de cette pathologie, puisqu'on les retrouve, par exemple, chez 50 % au plus des patients présentant une hépatite auto-immune. Entre 10 et 30 % des patients atteints de cholangite sclérosante primitive développent un cholangiocarcinome, qui est une tumeur agressive des canaux biliaires. Le dosage des marqueurs tumoraux peut être utile au suivi de la CSP. Les concentrations plasmatiques en CA 19-9 sont élevées dans les cas de CSP et reflètent l'activité de la pathologie ; les concentrations en CA 19-9 s'élèvent considérablement dans le cholangiocarcinome. L'ACE plasmatique (antigène carcinoembryonnaire, voir p. 311) est habituellement normal dans les formes non compliquées de CSP et s'élève plus modestement dans le cholangiocarcinome. L'augmentation d'un index pondéré fondé sur la concentration des deux marqueurs est prédictive de la déclaration d'un cholangiocarcinome dans la majorité des cas.

Pathologies hépatiques chez l'enfant

L'ictère est commun chez les nouveau-nés et fréquemment physiologique (voir chapitre 21). Cet ictère est dû à la bilirubine non conjuguée et ne persiste pas au-delà de 2 semaines après la naissance. Le dosage séparé de la bilirubine conjuguée (« bilirubine directe ») est utile. Si plus de 25 % de la bilirubine plasmatique sont sous forme conjuguée, il faut envisager l'hypothèse d'une pathologie hépatobiliaire. Les signes cliniques évocateurs de pathologie hépatique sont les selles décolorées et les urines foncées, les contusions ou les hémorragies, l'hépatomégalie, les problèmes de développement et (rarement) les signes de dysmorphie. Les causes d'hyperbilirubinémie conjuguée chez le nouveau-né comprennent les hépatites néonatales (dues à une infection in utero, par exemple l'infection par le cytomégalovirus, la rubéole ou la toxoplasmose, ou à une infection périnatale, par exemple par le virus herpès simplex), les malformations biliaires (atrésie biliaire, kystes du cholédoque), et les désordres métaboliques (déficit en α_1-antitrypsine, tyrosinémie de type 1, galactosémie, fibrose kystique ou mucoviscidose, etc.).

Au-delà de la période néonatale, les causes d'affection hépatique comprennent les hépatites virales, les maladies auto-immunes et les désordres métaboliques. Contrairement aux nourrissons nouveaux-nés, les enfants plus âgés atteints de maladie hépatique peuvent ne pas avoir d'ictère.

Pathologies hépatiques au cours de la grossesse

La grossesse peut révéler une pathologie hépatique non diagnostiquée ou bien exacerber une maladie préexis-

tante connue, en particulier la cirrhose biliaire primitive. Quelques maladies hépatiques, cependant, surviennent seulement au cours de la grossesse. Deux situations peuvent entraîner typiquement une cholestase : l'hyperémèse gravidique et la cholestase intrahépatique gravidique.

Dans l'hyperémèse gravidique, des vomissements sévères, habituellement au premier trimestre, peuvent entraîner une déshydratation et une dénutrition. Il peut y avoir un ictère modéré et l'activité des enzymes plasmatiques peut s'élever 4 fois au-dessus de la normale. La stéatose hépatique a été démontrée sur des biopsies et semble reliée à la dénutrition, dans la mesure où les anomalies disparaissent en améliorant la ration alimentaire. La cholestase intrahépatique gravidique survient de façon caractéristique au dernier trimestre. Le signe clinique principal est le prurit, accompagné ensuite d'un ictère modéré. La concentration plasmatique de la bilirubine dépasse rarement 100 µmol/l ; l'activité phosphatase alcaline plasmatique s'élève jusqu'à 10 fois la normale, mais les concentrations des acides biliaires peuvent augmenter d'un facteur 100, ce qui est parfois la seule anomalie biochimique. Cette situation est rapidement résolue après la naissance mais elle est associée à une augmentation du risque de prématurité et de naissance d'un enfant mort-né. L'origine est inconnue mais il est certain qu'il y a des bases génétiques.

Il y a aussi des syndromes hépatiques spécifiques de la grossesse. La stéatose hépatique aiguë gravidique est une affection sévère, rare, qui se déclare typiquement en fin de grossesse, avec sensation de malaise, vomissements, anorexie et douleurs abdominales, suivis d'un ictère et d'un risque substantiel de progression en insuffisance hépatique aiguë, et des résultats biochimiques caractéristiques de cette situation. L'hyperuricémie est par exemple une anomalie biochimique précoce. En l'absence de traitement, la mortalité peut aller jusqu'à 20 %, mais une guérison rapide suit généralement la délivrance. Un nombre assez inattendu de cas sont associés à un défaut génétique de l'oxydation des acides gras à longues chaînes.

L'hypertension gravidique (prééclampsie, voir p. 182) est caractérisée par l'installation d'une hypertension, d'une protéinurie et d'œdèmes, typiquement au troisième trimestre ou bien tardivement au deuxième. Un petit nombre de patientes évoluent vers l'éclampsie, avec hypertension sévère, crises épileptiformes et coma. Le traitement de l'hypertension est parfois nécessaire mais la délivrance est en principe curative. Dans le syndrome HELLP (hémolyse, élévation des enzymes hépatiques [aminotransférases jusqu'à 10 fois supérieures à la normale] et numération plaquettaire abaissée [$< 100 \times 10^{12}$/l]), la prééclampsie est associée à des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Il y a une hyperbilirubinémie modérée, principalement sous forme non conjuguée, mais (par contraste avec la stéatose hépatique aiguë gravidique) il n'y a pas d'encéphalopathie. La physiopathologie de l'hypertension gravidique est mal connue, mais il paraît de plus en plus évident qu'elle implique des anomalies du métabolisme des prostaglandines.

Foie et médicaments

Le foie joue un rôle central dans le métabolisme de nombreux médicaments, en les transformant en métabolites polaires, solubles dans l'eau, qui peuvent être excrétés dans la bile et l'urine. Les enzymes impliquées sont localisées dans le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes. Le métabolisme fait intervenir classiquement deux types de réaction : les réactions de phase 1, par exemple d'oxydation ou de déméthylation, par des enzymes dépendantes du cytochrome P450 ; les réactions de phase 2 par lesquelles les métabolites de phase 1 sont conjugués à des molécules polaires, comme l'acide glucuronique ou le gluthation.

La toxicité iatrogène hépatique est parfois prévisible, et survient lorsqu'un métabolite toxique est produit par une réaction de phase 1 à un niveau qui dépasse les capacités de détoxication des réactions de phase 2, comme cela se produit, par exemple, dans l'intoxication au paracétamol. Toutefois, de nombreux médicaments ont une toxicité potentielle même s'ils sont utilisés à doses thérapeutiques (figure 5.10) ; cette réponse (hépatotoxicité idiosyncrasique) est imprévisible et indépendante de la

Quelques exemples de médicaments hépatotoxiques

Hépatotoxicité dose-dépendante
Paracétamol (dans les surdosages)
Salicylés (à fortes doses seulement)
Tétracyclines (à fortes doses seulement)
Azathioprine
Méthotrexate

Hépatotoxicité idiosyncrasique
Isoniazide*
Halothane
Méthyldopa*
Rifampicine
Dantrolène*

Cholestase dose-dépendante
Méthyltestostérone

Hépatite cholestatique idiosyncrasique
Chlorpromazine
Érythromycine estolate
Chlorpropamide
Tolbutamide
Nitrofurantoïne*

Figure 5.10 Quelques exemples de médicaments hépatotoxiques. La rifampicine affecte également la captation et l'excrétion de la bilirubine, et a un effet inducteur sur les enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme des médicaments.
* Signifie qu'une hépatite chronique peut survenir.

Tests / Pathologies	Hépatite aiguë	Hépatite chronique	Cirrhose	Cholestase	Tumeurs malignes et infiltrations
Bilirubine	N à ↑↑	N à ↑	N à ↑	↑ à ↑↑↑	N
Aminotransférases	↑↑↑	↑	N à ↑	N à ↑	N à ↑
Phosphatase alcaline	N à ↑	N§	N à ↑↑	↑↑↑	↑↑
Albumine	N	N à ↓	N à ↓	N	N à ↓
γ-Globulines	N	↑	↑	N	N
Temps de Quick	N à ↑*	N à ↑	N à ↑*	N à ↑†	N

Figure 5.11 Profils de variation caractéristiques du bilan biochimique dans différentes pathologies hépatiques. L'importance des variations dépend de la sévérité de l'atteinte hépatique et de la répercussion sur les différentes fonctions hépatiques. N : normal.
* Non corrigé par administration parentérale de vitamine K.
§ Potentiellement augmentée en cas de cirrhose.
† Corrigé par administration parentérale de vitamine K.

quantité administrée. Quelques réactions idiosyncrasiques aux médicaments, comme la toxicité hépatique induite par l'halothane, ont une base immunologique : la liaison d'un métabolite à des protéines cellulaires hépatiques modifie l'antigénicité et détermine une réponse immunitaire.

Quelques médicaments sont associés à l'installation d'une cholestase : il peut s'agir d'une réponse idiosyncrasique, comme pour la chlorpromazine, et il y a souvent en plus des manifestations d'atteinte hépatique. D'autres molécules, par exemple les stéroïdes substitués en position 17α, comprenant quelques stéroïdes anabolisants, entraînent de façon prévisible une cholestase, sans altération hépatique, quand ils sont administrés à fortes doses.

Les réactions idiosyncrasiques déterminent assez fréquemment des degrés mineurs de dysfonctionnement hépatique, mais l'hépatotoxicité avérée est heureusement rare. Les marqueurs hépatiques simples sont importants dans la détection de l'hépatotoxicité au cours des essais cliniques de nouveaux médicaments.

Les autres effets iatrogènes hépatiques comprennent la fibrose ou la cirrhose (en particulier avec le méthotrexate), la formation de granulome, des atteintes vasculaires et le développement de tumeurs.

Résumé

- **Le foie joue un rôle central dans le métabolisme intermédiaire et il est aussi responsable de la détoxication de nombreuses substances étrangères, de la désamination des acides aminés et de la synthèse de l'urée, de la synthèse et de l'excrétion de la bile, du métabolisme de plusieurs hormones, de la synthèse des protéines plasmatiques et du stockage de certaines vitamines.**
- Du fait de sa réserve fonctionnelle considérable, **les examens biochimiques sont généralement des marqueurs de fonction peu sensibles ; en revanche, ils sont plus sensibles dans le dépistage des dommages hépatiques**. Les résultats des paramètres biochimiques donnent souvent une orientation sur la nature de la pathologie hépatique (figure 5.11), mais permettent moins de poser un diagnostic spécifique. Ils sont toutefois extrêmement utiles dans le suivi de l'évolution des affections hépatiques et de la réponse aux traitements. **Les techniques d'imagerie et la biopsie ont une valeur beaucoup plus diagnostique.**
- Les paramètres biochimiques les plus fréquemment mesurés sont la **bilirubine** et l'**albumine** plasmatiques ainsi que les activités des **aminotransférases**, de la **phosphatase alcaline** (PAL) et de la **γ-glutamyl-transférase** (γGT) dans le plasma.
- On rencontre fréquemment, mais pas systématiquement, une augmentation de la concentration de la bilirubine plasmatique chez les patients présentant une pathologie hépatique. Toutefois, **une hyperbilirubinémie conjuguée peut être la conséquence d'une obstruction biliaire extrahépatique, et une hyperbilirubinémie non conjuguée, modérée, résulte souvent d'une hémolyse**.
- **L'élévation importante de l'activité des aminotransférases plasmatiques est caractéristique de la cytolyse hépatique ; l'élévation importante de l'activité PAL est caractéristique de l'obstruction biliaire, ou cholestase.** Toutefois, les aminotransférases peuvent être élevées quelle que soit la nature ou la cause du dommage hépatocellulaire, et les PAL s'élèvent à la fois dans les cholestases intra- et extrahépatiques. On peut observer des élévations modérées des deux activités dans de nombreux cas d'affections hépatiques. Enfin, aucune variation de ces enzymes n'est spécifique d'une pathologie hépatique.
- L'**activité γGT** plasmatique est souvent augmentée dans les affections hépatiques mais une élévation isolée peut indiquer une consommation alcoolique excessive ; la découverte d'une élévation de l'activité γGT chez un patient présentant une élévation de l'activité PAL plasmatique implique une origine hépatique pour cette dernière.

- L'**albumine** est synthétisée par le foie, mais en raison de sa demi-vie plasmatique longue, la concentration plasmatique d'albumine a tendance à diminuer seulement dans les pathologies hépatiques chroniques. D'autres facteurs peuvent aussi affecter le taux d'albumine. Les facteurs de la coagulation sont synthétisés dans le foie et le **temps de Quick** (appelé improprement « taux » de prothrombine) est un marqueur sensible et très réactif des capacités de synthèse du foie.

- Les tests **sérologiques** de dépistage d'**autoanticorps** spécifiques facilitent le diagnostic différentiel des pathologies hépatiques chroniques. La **sérologie virale** est indispensable dans les pathologies hépatiques aiguës et chroniques. Les autres tests potentiellement utiles pour le diagnostic d'affections hépatiques particulières sont le dosage de l'αfœtoprotéine (cancers hépatiques), de l'α_1-antitrypsine (déficit en α_1-antitrypsine), du cuivre et de la céruléoplasmine (maladie de Wilson).

Chapitre 6

TRACTUS GASTRO-INTESTINAL

INTRODUCTION

La digestion et l'absorption des aliments sont des phénomènes complexes, qui dépendent de l'activité intégrée des organes du tractus digestif. Les aliments sont mélangés à différents liquides gastriques de digestion, contenant des enzymes et des cofacteurs, et sont dégradés en petites molécules, absorbées par l'épithélium intestinal. Les glucides complexes comme l'amidon sont convertis en mono- et en disaccharides, ces derniers subissant une hydrolyse supplémentaire par les disaccharidases de la bordure en brosse intestinale (par exemple la lactase) pour permettre l'absorption des monosaccharides constitutifs. Les protéines sont catabolisées par des protéases (sécrétées sous forme de précurseurs inactifs) et des peptidases en oligopeptides et en acides aminés. L'absorption des lipides est un phénomène complexe. Le brassage mécanique et l'action des sels biliaires créent une émulsion de triglycérides (au sens strict du terme, de triacylglycérols ; voir à ce sujet le chapitre 14), qui représentent le substrat de la lipase pancréatique. Cette enzyme convertit les triglycérides en acides gras libres et en monoglycérides. Ceux-ci sont alors incorporés avec les sels biliaires dans des micelles mixtes et absorbés au sein de ces micelles dans les cellules épithéliales intestinales où ils sont re-estérifiés.

Tous ces processus nécessitent des contacts appropriés entre les enzymes, les cofacteurs et les substrats, et le maintien d'un pH optimal pour l'activité enzymatique. Les pathologies gastriques, pancréatiques, hépatiques et de l'intestin grêle peuvent entraîner une malabsorption des nutriments.

En plus de son importance dans l'absorption de l'eau et des nutriments, la couche muqueuse du tractus gastro-intestinal joue un rôle important de barrière, c'est-à-dire de protection contre l'action des ions hydrogène et des enzymes, et de prévention de toute colonisation de la paroi par la flore bactérienne normale. L'intestin grêle contribue aussi à la fonction de protection par son rôle dans l'immunité. Dans les pathologies gastro-intestinales, cette fonction de barrière peut être compromise et des bactéries peuvent accéder à la circulation systémique, provoquant ainsi une septicémie.

L'intestin sécrète également de nombreuses hormones, dont la plupart ont une action locale, ou bien sur les organes en relation.

ESTOMAC

Dans l'estomac, les aliments se mélangent au liquide gastrique acide, qui contient la proenzyme de la pepsine et le facteur intrinsèque, essentiel pour l'absorption de la vitamine B_{12}. La sécrétion du liquide gastrique est sous le contrôle combiné du nerf vague (parasympathique) et d'une hormone, la gastrine.

La gastrine est sécrétée par les cellules G de l'antre de l'estomac lui-même, et a plusieurs fonctions physiologiques (figure 6.1). C'est une hormone polypeptidique, présente dans la circulation systémique essentiellement sous deux formes, G-17 et G-34, contenant 17 et 34 acides aminés, respectivement. D'autres formes moléculaires de gastrine ont été identifiées dans le sang, mais la signification physiologique de cette hétérogénéité est inconnue. Tous les variants présentent une séquence C-terminale identique.

Gastrine	
Fonctions	**Contrôle de la sécrétion**
Stimulation de la :	Stimulée par :
Sécrétion acide gastrique	Influence parasympathique
Sécrétion de pepsine	Distension gastrique
Motilité gastrique	Nutriments, en particulier acides aminés et peptides, dans l'estomac
Croissance de la muqueuse gastrique	Calcium sanguin
	Inhibée par :
	Acidité gastrique
	Hormones gastro-intestinales, par exemple la sécrétine

Figure 6.1 Gastrine : fonctions et contrôle de sa sécrétion.

Désordres de la fonction gastrique et exploration

Le bilan biochimique est d'un intérêt limité dans le diagnostic des désordres gastriques : l'estomac peut être exploré directement par endoscopie, et la radiographie par contraste de phase peut également fournir des informations contributives. Le bilan biochimique peut être prescrit avec profit lorsque l'on suspecte une anomalie de la sécrétion gastrique, en particulier dans les ulcères atypiques ou chroniques.

Un pourcentage important d'ulcères gastriques est associé à la colonisation de l'estomac par *Helicobacter pylori*. Ce micro-organisme diminue la résistance de la muqueuse gastrique à l'acidité, stimule la sécrétion de gastrine et favorise ainsi l'acidité. L'augmentation de la sécrétion acide est un facteur important dans la physiopathologie des ulcères duodénaux. L'éradication de ce micro-organisme est curative. Le diagnostic peut se faire par sérologie. Par ailleurs, *Helicobacter* métabolise l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone, ce qui constitue la base des tests respiratoires, utilisés d'abord pour le diagnostic mais actuellement surtout dans la confirmation de l'éradication ou la démonstration d'une persistance de l'infection après traitement. La sensibilité de ce test est de 96 % et la spécificité presque de 100 %. L'urée marquée par un isotope (^{13}C ou ^{14}C) est administrée par voie orale et l'isotope est mesuré dans l'air expiré. L'excrétion est augmentée en cas d'infection. Les antagonistes des récepteurs H_2 (qui bloquent les récepteurs H_2 de l'histamine), les inhibiteurs de la H^+, K^+-ATPase (inhibiteurs de la pompe à protons) et le sucralfate, qui protège la muqueuse, sont tous efficaces sur la symptomatologie et la cicatrisation. Les antagonistes des récepteurs H_2 peuvent être donnés de façon chronique pour prévenir une rechute chez les patients qui n'ont pas de colonisation par *H. pylori*, ou pour lesquels les tentatives d'éradication ont échoué. Le recours à la chirurgie est aujourd'hui beaucoup moins fréquent dans le contexte des ulcères gastriques.

Chez un petit nombre de patients, l'ulcère gastrique est atypique ; par exemple, les ulcères duodénaux sont résistants au traitement médicamenteux ou bien rechutent, ou encore il y a des ulcères multiples ou jéjunaux. Un ulcère gastrique atypique est une manifestation du syndrome de Zollinger-Ellison, pathologie rare dans laquelle l'hypergastrinémie est provoquée par un gastrinome du pancréas, du duodénum ou, moins fréquemment, des cellules G de l'estomac. Environ 60 % des gastrinomes sont malins et, dans 30 % des cas, ils représentent un élément des néoplasies endocriniennes multiples

(NEM). Les concentrations plasmatiques de la gastrine dépassent typiquement 200 ng/l (valeur de référence < 50). En plus d'un ulcère gastrique atypique ou chronique, les patients ont souvent une stéatorrhée, en relation avec l'inhibition de la lipase pancréatique par l'acidité gastrique excessive.

Chez ces patients, l'exploration biochimique de première intention est le dosage de la gastrinémie à jeun. Elle est souvent élevée, mais quelques patients présentant un gastrinome peuvent avoir des concentrations plasmatiques de gastrine normales ou modérément élevées, et il y a d'autres causes d'hypergastrinémie (voir figure 6.2), notamment l'achlorhydrie. Celle-ci se rencontre le plus souvent chez les patients présentant une gastrite atrophique, mais aussi dans l'anémie pernicieuse ; elle survient parfois en association avec un carcinome gastrique, et peut être aussi présente même en cas d'ulcère gastrique. Lorsque l'origine de l'hypergastrinémie n'est pas clairement établie, et chez les patients présentant un ulcère gastrique atypique avec des concentrations de gastrine pas franchement élevées, il peut être utile de doser la gastrine plasmatique après administration de sécrétine. Cette hormone augmente la sécrétion de gastrine dans les cas de gastrinome, mais la diminue, ou bien est sans effet, dans les autres causes d'hypergastrinémie. La mesure de la sécrétion acide gastrique peut aussi contribuer au diagnostic différentiel des étiologies d'hypergastrinémie. Elle est typiquement supérieure à 15 mmol/h dans les cas de gastrinome, mais plus basse et résistante à la stimulation chez les patients achlorhydriques. La sécrétion acide gastrique maximale peut être évaluée par le test à la pentagastrine. Il existe différents protocoles pour ce test, mais le principe général est la mesure de l'acidité dans le liquide d'aspiration obtenu par sonde nasogastrique, à l'état basal et après administration de pentagastrine, un analogue de synthèse de la gastrine. La sécrétion acide basale est normalement inférieure à 10 mmol/h chez l'homme (< 6 mmol/h chez la femme) ; la sécrétion stimulée est normalement au-dessous de 45 mmol/h chez l'homme et < 35 mmol/h chez la femme.

Le syndrome de Zollinger-Ellison est traité par ablation chirurgicale de la tumeur, quand cela est possible. La vagotomie et un traitement au long cours par les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique peuvent être également nécessaires, et représentent parfois la seule possibilité thérapeutique si l'opération n'est pas envisageable.

Il faut noter que les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique peuvent eux-mêmes provoquer une augmentation de la sécrétion de gastrine : les anti-H_2 doivent être stoppés 3 jours, et les inhibiteurs de la pompe à protons 2 semaines, avant de réaliser un prélèvement sanguin en vue du dosage de gastrine. Comme cette hormone est très labile, le prélèvement doit être réalisé sur des tubes spéciaux contenant de l'aprotinine, un inhibiteur des protéases, pour prévenir la dégradation.

Causes d'hypergastrinémie

Affections	Sécrétion acide gastrique	Réponse de la gastrine à la sécrétine
Syndrome de Zollinger-Ellison	Fortement ↑	↑
Hypersécrétion de gastrine par les cellules G antrales	Fortement ↑	Nulle ou ↓
Anémie pernicieuse	↓	↓
Postvagotomie	↓	↓
Insuffisance rénale chronique	Variable	↓

Figure 6.2 Quelques causes d'hypergastrinémie.

PANCRÉAS

Le pancréas est un organe endocrine essentiel qui produit l'insuline, le glucagon, le polypeptide pancréatique et d'autres hormones ; ses fonctions endocrines sont abordées au chapitre 11. La sécrétion exocrine du pancréas est un liquide alcalin, riche en bicarbonate, qui contient plusieurs enzymes indispensables à la fonction de digestion : les formes proenzymatiques des protéases, trypsine, chymotrypsine et carboxypeptidase, et une enzyme lipolytique, la lipase, ainsi que la colipase et l'amylase.

La sécrétion du liquide pancréatique est d'abord sous le contrôle de deux hormones produites par l'intestin grêle : la sécrétine, un polypeptide de 27 acides aminés, qui stimule la sécrétion de liquide alcalin, et la cholécystokinine (CCK), qui stimule la sécrétion des enzymes pancréatiques et la contraction de la vésicule biliaire. Comme la gastrine, la CCK est une hormone hétérogène : la forme digestive prédominante est un polypeptide de 33 acides aminés, mais une forme à 8 acides aminés est présente dans certains territoires du système nerveux central et semble agir comme un neurotransmetteur. La sécrétine et la CCK sont toutes les deux sécrétées en réponse à la présence d'acides aminés ou de protéines partiellement digérées, acides, dans le duodénum.

Désordres pancréatiques et exploration

Les principales affections du pancréas exocrine sont la pancréatite aiguë, la pancréatite chronique, le cancer du

pancréas et la fibrose kystique, ou mucoviscidose. Les explorations biochimiques sont indispensables au diagnostic et à la prise en charge du premier contexte, de moindre intérêt dans le deuxième, et d'un intérêt très limité dans le troisième. La fibrose kystique du pancréas, ou mucoviscidose, pathologie métabolique héréditaire entraînant une perte progressive de la fonction pancréatique, est abordée au chapitre 16. La traduction clinique de l'altération de la fonction exocrine du pancréas se voit la plupart du temps seulement dans les stades avancés. La fonction endocrine est généralement bien préservée, bien qu'une intolérance au glucose ou un diabète avéré puisse se développer dans les pathologies sévères ou avancées. La pathologie endocrinienne du pancréas est envisagée au chapitre 11.

Pancréatite aiguë

Cette affection se traduit par un syndrome abdominal aigu, avec une douleur sévère et un choc plus ou moins important. Les causes les plus classiques sont la prise alcoolique excessive et les calculs biliaires ; de nombreux cas sont idiopathiques. Les étiologies moins fréquemment rencontrées regroupent les infections (généralement virales), l'hypertriglycéridémie et l'hypercalcémie. Le pancréas est le siège d'une inflammation aiguë et, dans les cas sévères, d'une hémorragie.

La lésion initiale implique l'activation intracellulaire de précurseurs enzymatiques, conduisant à la genèse d'espèces oxygénées réactives, et une réponse inflammatoire aiguë. Celle-ci peut s'étendre au-delà du pancréas et conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA), ainsi qu'à une insuffisance circulatoire et rénale. Le choc septique, résultant probablement de la colonisation bactérienne à partir de l'intestin, est une complication qui met en jeu le pronostic vital. Des signes d'insuffisance organique apparaissent chez environ 25 % des patients et la mortalité est de 5–10 %.

Le diagnostic clinique est confirmé par la mise en évidence d'une activité amylase plasmatique élevée. Cette enzyme est sécrétée par les glandes salivaires et le pan-

Cas clinique 6.1

Un homme de 53 ans, ayant avoué une consommation alcoolique excessive depuis de nombreuses années, a développé une douleur abdominale sévère, irradiant vers le dos. La douleur a débuté de façon brutale, 18 h avant son admission à l'hôpital. Il n'a aucun antécédent de pathologie gastro-intestinale. À l'examen, le patient présente un état de choc modéré, son abdomen est tendu au niveau de la région épigastrique, avec une défense. À la radiologie, il n'y a pas de signe d'occlusion intestinale ou de perforation viscérale. Une prise de sang est réalisée en urgence en vue d'un bilan biochimique.

Bilan

Sérum :	Urée	10 mmol/l
	Créatinine	90 µmol/l
	Calcium	2,10 mmol/l
	Albumine	30 g/l
	Glucose	12 mmol/l
	Amylase	5000 U/l

Commentaires

Le diagnostic de pancréatite aiguë repose sur les données de la clinique, la mise en évidence d'une inflammation (habituellement par CT-Scan) et d'une activité amylase sérique (ou parfois urinaire) élevée. Il s'agit en fait d'un diagnostic d'exclusion : l'existence d'une activité amylase élevée est un fort élément de présomption mais ne constitue pas à elle seule une preuve diagnostique, dans la mesure où il existe beaucoup d'autres causes d'élévation. Il est important d'intégrer tous les éléments disponibles, et d'exclure les autres étiologies de syndrome abdominal aigu. Dans ce cas, l'histoire du patient évoque clairement une pancréatite et les données cliniques, bien que non spécifiques, sont compatibles avec ce diagnostic. Les données radiologiques ne sont pas en faveur d'une obstruction intestinale ou d'une perforation, deux diagnostics différentiels importants, sans toutefois les exclure.

L'élévation modérée de l'urée, associée à une créatinine normale, peut s'expliquer par l'hypoperfusion rénale due à l'état de choc. La perte d'un exsudat riche en protéines dans la cavité péritonéale entraîne souvent une diminution de l'albuminémie et contribue à l'hypocalcémie qui est souvent présente, particulièrement dans les cas sévères de pancréatite aiguë. La formation de sels calciques insolubles d'acides gras, libérés par la lipase pancréatique au niveau et autour du tissu pancréatique inflammatoire, contribue aussi à l'hypocalcémie. On rencontre également une hyperglycémie, généralement transitoire.

créas exocrine. Son activité plasmatique est généralement (mais pas systématiquement) élevée dans la pancréatite aiguë, les valeurs supérieures à 10 × LSN (limite supérieure de la normale) pouvant être considérées comme diagnostiques. Cependant, l'élévation peut ne pas être aussi importante, et on peut rencontrer des valeurs élevées dans d'autres situations se traduisant par un syndrome abdominal douloureux, notamment les ulcères perforés du duodénum (voir figure 6.3). L'amylase est une molécule relativement petite, et elle est rapidement excrétée par le rein (d'où l'augmentation d'activité dans l'insuffisance rénale) ; dans une pancréatite modérée, la clairance rapide peut se traduire par une activité plasmatique normale, contrastant avec une augmentation de l'amylasurie. Les étiologies extra-abdominales entraînent rarement une augmentation de l'activité amylase plasmatique au-delà de 5 × LSN. La macroamylasémie est un exemple d'élévation de l'activité plasmatique en relation avec une diminution de la clairance. Dans ce contexte, l'amylase se complexe à d'autres protéines (dans certains cas, une immunoglobuline) pour former une entité de poids moléculaire beaucoup plus important ; il en résulte une diminution de la clairance rénale. Il n'y a pas de conséquence clinique directe, si ce n'est une orientation à tort vers une pathologie pancréatique.

La détermination de l'isoenzyme pancréatique spécifique de l'amylase peut améliorer la spécificité diagnostique de l'activité amylase. La mesure de l'activité plasmatique de la lipase est parfois considérée comme un test plus spécifique dans le diagnostic de pancréatite aiguë. La combinaison des deux activités, amylase et lipase, présente une spécificité et une sensibilité d'environ 90 %.

Dans les pancréatites sévères, il est possible de détecter la présence de méthémalbumine dans le plasma, ce qui n'a pas de valeur diagnostique particulière. Le plasma des patients présentant une pancréatite est parfois lipémique (en relation avec l'hypertriglycéridémie) et il peut aussi y avoir une augmentation modérée de la bilirubinémie et de l'activité phosphatase alcaline. L'élévation précoce de l'activité aspartate aminotransférase est caractéristique des pancréatites provoquées par les calculs biliaires.

Différents systèmes de scores pronostiques, incluant des résultats biochimiques, ont été développés dans le contexte des pancréatites aiguës, afin d'identifier les patients à haut risque, nécessitant une prise en charge en unité de soins intensifs. La présence d'au moins trois des signes retenus par Ranson (voir figure 6.4) définit une pancréatite sévère : la mortalité est inférieure à 1 % si seulement un ou deux signes sont présents, mais supérieure à 40 % à partir de cinq. Le score Apache-II (applicable à de nombreuses situations aiguës) est plus complexe mais plus puissant : il repose sur la détermination de 12 variables physiologiques, sur l'âge du patient et l'évidence d'une pathologie chronique à l'admission.

La prise en charge d'une pancréatite aiguë est essentiellement de nature conservatrice. Toute administration par voie orale est à proscrire. L'équilibre hydroélectrolytique doit être maintenu par apport intraveineux et on doit mettre en place un traitement antalgique suffisant. L'alimentation entérale (nasojéjunale) ou parentérale est parfois nécessaire. Une antibiothérapie prophylactique est recommandée dans les cas sévères. Le suivi est réalisé par des mesures répétées de l'amylase et de la protéine

Causes d'élévation de l'activité amylase plasmatique
> 10 × LSN
Pancréatite aiguë
> 5 × LSN
Ulcère perforé du duodénum
Occlusion intestinale
Autres syndromes abdominaux aigus
Insuffisance rénale aiguë oligurique
Acidocétose diabétique
Rupture des trompes de Fallope
Classiquement < 5 × LSN
Affections des glandes salivaires, par exemple calculs et inflammation (dont les oreillons)
Insuffisance rénale chronique
Macroamylasémie
Administration de morphine (spasme du sphincter d'Oddi)

Figure 6.3 Causes d'élévation de l'activité de l'amylase plasmatique. Les valeurs mentionnées sont des moyennes, mais on peut observer des activités plus ou moins élevées au niveau individuel. LSN : limite supérieure de la normale.

Critères de Ranson
À l'admission :
Âge > 55 ans*
Globules blancs > 16 × 10^9/l*
Glycémie > 11 mmol/l*
Lactate déshydrogénase plasmatique (LDH) > 350 U/l*
Aspartate aminotransférase plasmatique (ASAT) > 250 U/l*
Au cours des premières 48 h :
Diminution de l'hématocrite > 10 %
Élévation de l'urémie > 1,8 mmol/l*
Calcium plasmatique < 2,00 mmol/l
Po_2 < 8 kPa
Baisse des bicarbonates > 4 mmol/l*
Séquestration liquidienne > 6 l

Figure 6.4 Critères de sévérité de Ranson dans les pancréatites aiguës.
*Ces éléments ne s'appliquent pas aux pancréatites dues à des calculs biliaires ; il y a dans ce cas quelques petites différences. Données issues de Ranson JH, et al. Surg Gynecol Obstet 1974 ; 39 : 69-81.

C-réactive, et par les techniques d'imagerie (échographie et CT-Scan).

Pancréatite chronique

La pancréatite chronique est une affection peu fréquente, qui se traduit habituellement par une douleur abdominale ou une malabsorption et, de temps en temps, par une altération de la tolérance au glucose. Le syndrome de malabsorption est dû à une mauvaise digestion des aliments, mais les réserves fonctionnelles sont considérables, et la stéatorrhée n'apparaît que lorsque la lipase pancréatique est inférieure à 10 % de sa valeur normale. Une telle diminution survient seulement dans les formes étendues, ou lorsque le canal pancréatique principal est obstrué. L'alcool est un facteur étiologique important, et il peut y avoir une histoire de crises récurrentes de pancréatite aiguë.

Les tests de la fonction exocrine (voir plus loin) sont non contributifs dans l'exploration d'une douleur que l'on suppose d'origine pancréatique, mais peuvent être utiles pour établir l'existence d'une insuffisance pancréatique chez les patients présentant une malabsorption. Les mesures d'activités amylase et lipase plasmatiques sont sans valeur : elles sont normales ou abaissées chez les patients présentant une pancréatite chronique, à l'exception des périodes de crises aiguës. Les déterminations d'activités enzymatiques fécales sont discutées page 107. Des calcifications pancréatiques sont souvent visibles sur les clichés abdominaux des patients, à un stade avancé de la pancréatite chronique. L'échographie permet d'exclure la présence de calculs biliaires ou d'une dilatation des voies biliaires, et montre la morphologie du pancréas. En cas d'anormalité, on peut pratiquer un CT-Scan. La cholangiopancréatographie endoscopique rétrograde (CPER) permet de mettre en évidence les modifications anatomiques caractéristiques de la pancréatite chronique, bien avant que les résultats des tests fonctionnels ne deviennent pathologiques. La biopsie pancréatique percutanée (guidée par l'imagerie) est possible mais exige une compétence importante.

Les dommages organiques survenant dans la pancréatite chronique sont irréversibles. La prise en charge suppose le traitement de la cause sous-jacente, lorsqu'elle est connue, le traitement de la douleur et l'abstinence alcoolique. Des extraits pancréatiques peuvent être prescrits lorsque des signes de malabsorption sont présents. Le diabète est traité par insulinothérapie. La chirurgie peut se révéler nécessaire en cas de syndrome abdominal douloureux, réfractaire à tout traitement.

Tests de la fonction pancréatique

Ces tests sont classés en deux catégories : tests directs, correspondant à l'analyse du liquide d'aspiration duodénal, et tests indirects, qui ne nécessitent pas d'intubation des patients. Les premiers sont aujourd'hui peu pratiqués. Ils comprennent par exemple le dosage du bicarbonate et la détermination des activités de l'amylase ou de la trypsine dans le liquide duodénal, après un repas-test ou administration de sécrétine et de CCK. La concentration en bicarbonate et les activités enzymatiques sont abaissées dans l'insuffisance pancréatique chronique.

On peut citer comme exemples de tests indirects, beaucoup plus utilisés, les tests au dilaurate de fluorescéine et à l'acide p-aminobenzoïque (PABA). Ils reposent tous les deux sur le même principe, c'est-à-dire la mesure de l'excrétion d'une substance administrée par voie orale, sous une forme dont l'absorption dépend de l'activité enzymatique pancréatique. Dans le test au dilaurate de fluorescéine (voir figure 6.5), la substance en question est précisément le dilaurate de fluorescéine. Celui-ci est hydrolysé par l'estérase pancréatique, afin de

Test au dilaurate de fluorescéine	
Protocole	**Résultats**
1er jour (test) :	
Donner 0,5 mmole de dilaurate de fluorescéine per os	$\frac{\text{Fluorescéine excrétée le 1er jour}}{\text{Fluorescéine excrétée le 2e jour}} \times 100 = \text{index } \frac{\text{test}}{\text{contrôle}}$
S'assurer d'une prise hydrique suffisante	
Collecter les urines pendant 10 h	
Mesurer la quantité de fluorescéine excrétée	Fonction pancréatique normale : index $\frac{\text{test}}{\text{contrôle}} > 30\ \%$
2e jour (contrôle) :	
Donner 0,5 mmole de fluorescéine per os	
Suivre le même protocole que le 1er jour	Insuffisance pancréatique : index $\frac{\text{test}}{\text{contrôle}} < 20\ \%$

Figure 6.5 Test au dilaurate de fluorescéine.

libérer la fluorescéine, qui est absorbée au niveau intestinal, conjuguée dans le foie en glucuronide de fluorescéine et excrétée dans l'urine, où on peut la mesurer. L'excrétion urinaire est comparée à celle d'une quantité équivalente de fluorescéine libre, permettant ainsi d'éliminer toute influence des fonctions intestinale, hépatique et rénale sur le résultat. Cependant, dans la mesure où l'activité de l'estérase pancréatique dépend des sels biliaires, le test évalue en fait globalement la fonction pancréatobiliaire : les résultats peuvent orienter à tort vers un déficit pancréatique si la sécrétion des sels biliaires est altérée.

Dans le test au PABA, on donne du N-benzoyl-L-tyrosyl-PABA (NBT-PABA) par voie orale, associé à du PABA marqué par un isotope. Le PABA est absorbé et excrété dans l'urine, mais la chymotrypsine pancréatique est nécessaire pour la libération du PABA à partir du NBT-PABA. La radioactivité et la quantité de PABA excrétées sont mesurées et comparées avec les doses administrées pour donner un rapport qui reflète la fonction pancréatique exocrine.

Les activités de l'élastase pancréatique et de la chymotrypsine, déterminées dans les selles, sont abaissées dans l'insuffisance pancréatique chronique. Ces mesures sont utilisées en tests diagnostiques : les deux présentent d'excellents critères de sensibilité et de spécificité, l'élastase étant légèrement supérieure sur les deux plans.

Carcinome du pancréas

Le carcinome du pancréas est parfois difficile à diagnostiquer (voir cas clinique 5.6). Il se traduit souvent plus par ses métastases que par un effet direct de la tumeur primaire. Les autres traductions cliniques correspondent à l'ictère obstructif, lorsqu'une tumeur de la tête du pancréas bloque le canal pancréatobiliaire commun, et à la malabsorption. Les tests biochimiques de la fonction pancréatique contribuent rarement au diagnostic, et les autres techniques, en particulier d'imagerie, sont de loin les outils diagnostiques les plus puissants. Les concentrations plasmatiques des marqueurs tumoraux, antigène carcino-embryonnaire (ACE) et CA 19-9, sont élevées dans plus de 80 % des cas de tumeurs malignes pancréatiques, mais peuvent être également augmentées dans d'autres cancers (en particulier colorectaux) et parfois en dehors de tout contexte de malignité. Malheureusement, le cancer pancréatique se déclare souvent trop tard ; au moment du diagnostic, des métastases sont souvent présentes, et seule une chirurgie palliative peut alors être proposée.

INTESTIN GRÊLE

L'intestin grêle est le site d'absorption de tous les nutriments ; cette absorption se produit majoritairement dans le duodénum et le jéjunum, mais la vitamine B_{12} et les sels biliaires sont absorbés au niveau de l'iléon terminal. Environ 8 l de liquide transitent par l'intestin chaque jour. Cette quantité provient des aliments et de l'eau ingérés, ainsi que des liquides de digestion, y compris ceux sécrétés par l'intestin grêle lui-même. La quasi-totalité de cet apport liquidien, de même que les sels associés, est réabsorbée dans le jéjunum, l'iléon et le gros intestin.

L'intestin grêle est impliqué dans différents processus pathologiques, mais les principales conséquences fonctionnelles sont liées à l'altération de l'absorption des aliments et de l'eau, et à l'atteinte de la fonction de barrière protectrice.

Exploration de la fonction intestinale

Tests d'absorption des glucides

Un grand nombre de tests fondés sur l'absorption de glucides et le dosage de leurs concentrations plasmatiques ou de leur excrétion urinaire ont été développés pour l'exploration de la fonctionnalité de l'intestin grêle. Le plus connu est le test d'absorption du xylose, fondé sur l'administration d'une dose test de D-xylose, un sucre végétal. Celui-ci est absorbé au niveau du jéjunum sans digestion préalable. Il est seulement partiellement métabolisé dans l'organisme, et excrété principalement sous forme inchangée dans l'urine, où on peut le doser. Un recueil urinaire sur une période précise est essentiel. On peut obtenir des résultats faussement abaissés en cas de diminution du débit de filtration glomérulaire, comme dans l'insuffisance rénale ou chez de nombreuses personnes âgées en bonne santé. Les autres causes de résultats erronés sont le retard de la vidange gastrique, les œdèmes et l'obésité. Une autre approche consiste à doser la concentration plasmatique du xylose 60 min après son administration.

Ce test est peu onéreux et simple à réaliser. Bien que l'on trouve presque toujours des résultats anormaux dans les cas sévères de maladie cœliaque et les atteintes de l'intestin grêle proximal entraînant une malabsorption, l'absorption du xylose peut être normale dans les atteintes modérées. De ce fait, on ne peut pas l'appliquer au dépistage de la malabsorption, mais il peut être utile dans le diagnostic différentiel des stéatorrhées. L'absorption du xylose est généralement normale chez les patients présentant une pathologie pancréatique ou une pathologie de l'intestin grêle affectant seulement l'iléon terminal. Elle est parfois diminuée chez les patients présentant une surcroissance bactérienne de l'intestin grêle, en relation avec une fermentation bactérienne. Cela fournit le principe de base d'un test de pullulation bactérienne (voir p. 110). La performance diagnostique du test au xylose est améliorée par l'association du xylose (5,0 g) au 3-O-méthyl-D-glucose (2,5 g), et par la comparaison de l'absorption des deux sucres à partir de la

détermination de leurs concentrations plasmatiques. Le rapport molaire normal [xylose]/[3-O-méthyl-D-glucose] est de 1 pour 3 ; il diminue de façon fiable dans les atteintes de la muqueuse, et un résultat normal permet d'exclure une maladie cœliaque ignorée. En pratique, cependant, la facilité avec laquelle on peut réaliser aujourd'hui des biopsies de l'intestin grêle proximal a considérablement diminué le besoin et l'utilisation de telles explorations.

Certaines affections de l'intestin grêle, dont les syndromes inflammatoires intestinaux, déterminent une augmentation de la perméabilité intestinale ; celle-ci peut être évaluée en même temps que la capacité d'absorption par l'administration orale du mélange de D-xylose et de 3-O-méthyl-D-glucose associé à du L-rhamnose (1,0 g) et à du lactulose (5,0 g), et par la détermination de leurs excrétions urinaires respectives. Le pourcentage de la dose excrétée est calculé ; le rapport d'excrétion normal lactulose/rhamnose est inférieur à 0,06 ; il est augmenté dans la maladie cœliaque non traitée et dans la maladie de Crohn active, dans laquelle la perméabilité intestinale au lactulose est augmentée mais l'absorption du rhamnose diminuée. Toutefois, ce test n'est pas très utilisé, en partie parce que les analyses afférentes sont un peu complexes sur le plan technique.

La perméabilité intestinale est plus facilement évaluée par le dosage dans les matières fécales d'une protéine neutrophile, la calprotectine. Celle-ci est augmentée chez la plupart des patients présentant un syndrome inflammatoire de la sphère intestinale ; elle est bien corrélée à l'intensité de l'affection et elle est prédictive d'une rechute des patients en phase de rémission. Il est très important de souligner, sur le plan pratique, que la calprotectine fécale est habituellement normale chez les patients présentant seulement un syndrome de l'intestin irritable, de sorte que la mise en évidence d'une valeur normale permet de parer à la nécessité d'explorations plus poussées chez les patients pour qui un diagnostic différentiel d'atteinte inflammatoire ou d'intestin irritable est nécessaire.

On peut explorer un déficit supposé en disaccharidase intestinale en administrant par voie orale un disaccharide approprié (50 g) et en mesurant la réponse sanguine du glucose. Si le résultat est anormal, on améliore la spécificité en le comparant à la réponse obtenue après administration de quantités équivalentes (25 g chacun) des monosaccharides constitutifs. L'administration du disaccharide provoque habituellement des symptômes caractéristiques chez les patients présentant un déficit de l'enzyme correspondante : les selles s'acidifient (pH < 6,0) parce que la fermentation produit des acides organiques, et l'osmolalité fécale augmente (> 350 mosmol/kg) en raison de la présence du disaccharide non absorbé. Un test plus fiable consiste à mesurer l'hydrogène expiré après prise du disaccharide (figure 6.6) : parce qu'il n'est pas absorbé, le disaccharide atteint le côlon, où un autre produit de la fermentation bactérienne est l'hydrogène. Le diagnostic de certitude des déficits en disaccharidase est obtenu par détermination de l'activité enzymatique correspondante sur un prélèvement obtenu par biopsie.

Le déficit en disaccharidase le plus fréquent porte sur la lactase. Il peut être congénital ou acquis ; il survient souvent de façon transitoire, dans les situations d'altération de la muqueuse intestinale, comme après une gastro-entérite. Les déficits en saccharidase–isomaltase et en maltase sont plus rares.

Tests d'absorption des acides aminés

Les tests d'absorption intestinale des acides aminés sont utilisés seulement dans les protocoles de recherche. Une malabsorption généralisée des acides aminés ne survient qu'en cas de dommages étendus de l'intestin grêle. Une malabsorption d'acides aminés particuliers se produit dans certaines erreurs innées du métabolisme ; par exemple, le déficit en tryptophane se voit dans la maladie de Hartnup, un désordre héréditaire du transport des acides aminés neutres. Dans la cystinurie, il y a un défaut de

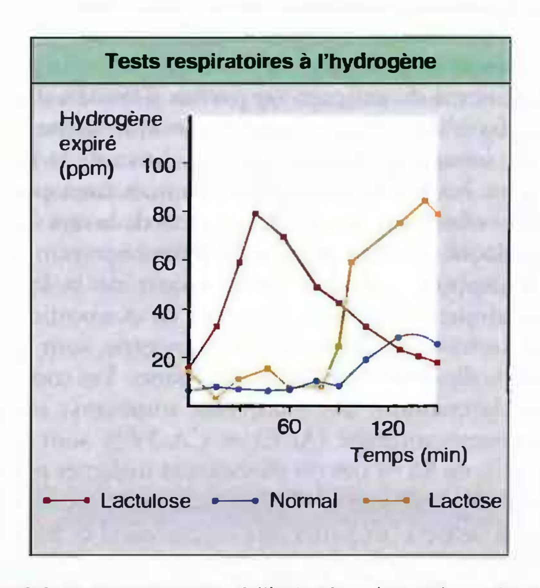


Figure 6.6 Tests respiratoires à l'hydrogène. Les cellules des mammifères ne produisent pas d'hydrogène ; sa présence dans l'air expiré est due à la fermentation bactérienne des sucres non absorbés. La figure montre des résultats caractéristiques chez un patient présentant une colonisation bactérienne de l'intestin grêle, lorsque le test est réalisé avec du lactulose per os (10 g), le lactulose agissant comme un substrat du métabolisme bactérien, et chez un patient présentant un déficit en lactase intestinale, avec un test réalisé avec du lactose per os (50 g), par rapport à un individu normal à qui on a donné du lactose. L'hydrogène se forme par fermentation du lactose non absorbé dans le côlon, de sorte que l'élimination de l'hydrogène dans l'air expiré survient plus tardivement que dans le cas de pullulation bactérienne de l'intestin grêle.

transport des acides aminés dibasiques, lysine, cystine, ornithine et arginine, mais cette situation n'est pas associée à un déficit particulier.

Dans les entéropathies exsudatives, on peut évaluer la perte protéique intestinale par mesure de la radioactivité dans les matières fécales, après administration parentérale de protéines radiomarquées (par exemple ^{51}Cr-albumine, ou polyvinylpyrrolidone). Toutefois, ce type d'exploration est peu pratiqué car l'origine d'une hypoprotéinémie est généralement évidente dans de telles situations.

Tests d'absorption des lipides

Parce que l'absorption des lipides est un processus complexe, les effets d'une malabsorption des graisses sont souvent la caractéristique dominante d'une malabsorption généralisée. Pour cette raison, et parce qu'une malabsorption des graisses peut survenir dans les pathologies gastriques, pancréatiques, hépatiques et intestinales, les tests d'absorption des lipides peuvent être utilisés pour diagnostiquer une malabsorption générale (voir p. 111). Toutefois, l'existence d'une malabsorption générale est souvent déduite des données cliniques (en particulier de la stéatorrhée) et des résultats de tests simples (voir p. 112). Des explorations complémentaires sont alors requises pour déterminer l'*origine* de la malabsorption, mais les tests formels sont moins souvent nécessaires pour confirmer sa *présence*.

Lipides fécaux

L'absorption lipidique est traditionnellement évaluée par la mesure de l'excrétion des lipides dans les matières fécales. Après digestion, les graisses alimentaires sont absorbées normalement en totalité dans l'intestin grêle ; une faible quantité (< 18 mmol/24 h) est éliminée dans les selles, mais elle est issue des entérocytes.

En cas de malabsorption des lipides, l'excrétion fécale correspondante est augmentée. Toutefois, le problème majeur de cette approche est l'obtention de selles à un moment bien défini. On préfère en général effectuer des recueils sur 5 jours consécutifs, bien que, pour des raisons pratiques, une période de 3 jours soit plus souvent appliquée. On peut améliorer la précision du recueil en utilisant un marqueur coloré non absorbé comme le carmin. Celui-ci est administré par voie orale et le recueil fécal est commencé lorsque le colorant apparaît dans les selles ; un second marqueur est donné 120 (ou 72) heures après le premier, et le recueil est arrêté lorsqu'il apparaît dans les selles.

Ce test est assez désagréable, pour le patient et pour le technicien, et n'a de valeur que s'il est réalisé précisément. On doit donner des recommandations diététiques pour s'assurer que le patient consomme bien 90–100 g de lipides par jour, 48 h avant et pendant toute la période de recueil des selles : si la ration alimentaire lipidique est inférieure, on peut passer à côté de degrés moindres de malabsorption.

Test respiratoire à la trioléine

En raison du caractère un peu déplaisant du test précédent et de ses difficultés de réalisation en ambulatoire, on a beaucoup travaillé au développement d'explorations alternatives. Le test respiratoire à la trioléine en est l'exemple le plus abouti (figure 6.7). Ce test demande seulement quelques heures et peut donc être réalisé en un jour. Son principe est le suivant : une fois une quantité donnée de trioléine marquée par un isotope administrée par voie orale, digérée et absorbée, une partie du traceur est éliminée dans l'air expiré sous forme de dioxyde de carbone marqué, qui peut être mesuré avec un appareillage approprié. La trioléine peut être marquée au ^{13}C, un isotope stable, ou au ^{14}C, qui est radioactif. Comme c'est l'activité spécifique du dioxyde de carbone expiré qui est mesurée, on doit s'assurer d'un niveau de production

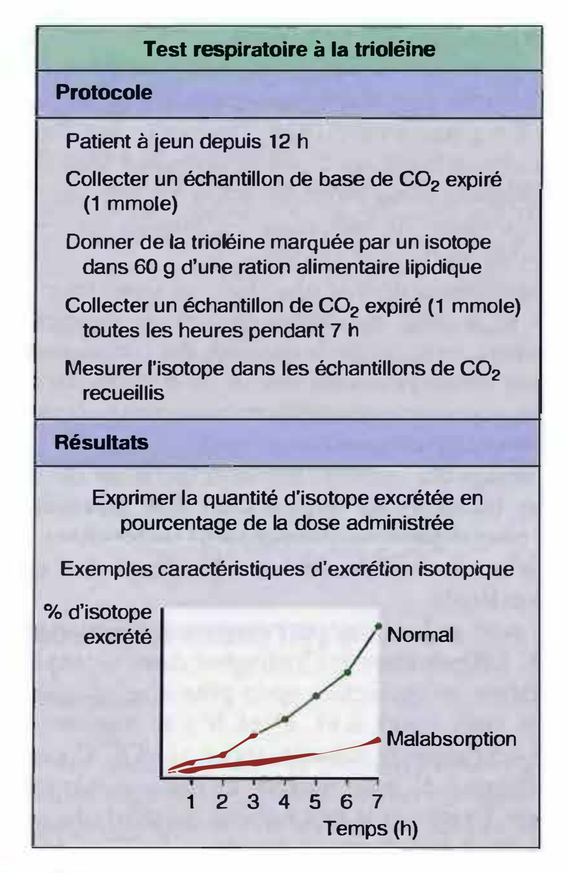


Figure 6.7 Test respiratoire à la trioléine. Les échantillons de CO_2 sont collectés en faisant souffler le patient dans des tubes contenant 1 mmole d'une solution d'hyamine, qui réagit avec le CO_2. Un indicateur de coloration permet de voir si la réaction est complète. Chaque laboratoire devrait déterminer sa propre limite inférieure normale d'excrétion de l'isotope.

constant du dioxyde de carbone à partir de toutes ses origines métaboliques ; les patients doivent être à jeun et rester au repos pendant tout le déroulement du test.

Le test respiratoire à la trioléine n'est pas fiable chez les patients présentant un diabète, une obésité, une maladie thyroïdienne ou une insuffisance respiratoire chronique, et il est contre-indiqué au cours de la grossesse. Toutefois, lorsqu'il est réalisé convenablement, c'est un test sensible de malabsorption lipidique et les résultats sont bien corrélés avec ceux des dosages de lipides dans les selles. Il faut cependant préciser qu'aucun test ne permet de faire un diagnostic différentiel des différentes causes de malabsorption.

Des adaptations du test à la trioléine ont été proposées, dans lesquelles les absorptions respectives de triglycérides et d'acides gras libres marqués sont comparées, dans le but de différencier les causes pancréatiques et intestinales de malabsorption. En pratique, le test respiratoire à la trioléine est principalement indiqué dans les cas douteux de malabsorption lipidique. Des tests spécifiques (par exemple de la fonction pancréatique) doivent être utilisés pour le diagnostic étiologique.

Tests de prolifération bactérienne

Une prolifération bactérienne peut survenir au niveau de l'intestin grêle dans différentes situations, en particulier lorsqu'il y a une stase du bol alimentaire, par exemple suite à une striction ou à une diverticulose jéjunale. La déconjugaison bactérienne des acides biliaires conduit à une insuffisance de formation des micelles mixtes et à une malabsorption des graisses.

Le test diagnostique le plus fiable est l'aspiration duodénale et la mise en culture du liquide d'aspiration. Cependant, cette méthode présente des inconvénients : c'est une technique vulnérante et les cultures sont souvent négatives, alors qu'il existe souvent par ailleurs des arguments de pullulation bactérienne.

Le dosage des indicans urinaires (produits du métabolisme bactérien du tryptophane) était autrefois très utilisé pour dépister les proliférations bactériennes, mais les résultats sont faiblement corrélés à ceux de l'aspiration duodénale.

On peut utiliser des tests respiratoires dans ce diagnostic. L'élimination de l'hydrogène dans l'air expiré est alors élevée, en particulier après prise d'un glucide non absorbé (voir figure 6.6). Dans le test respiratoire au xylose, on donne du xylose marqué au $^{13}C/^{14}C$ par voie orale (figure 6.8), et le dioxyde de carbone marqué par l'isotope, formé par le métabolisme bactérien du xylose, est mesuré dans l'air expiré. Le protocole est semblable à celui du test à la trioléine. Ce test semble plus spécifique et sensible que celui à l'acide glycocholique marqué ($^{13}C/^{14}C$), dont le principe repose sur la déconjugaison bactérienne de l'acide glycocholique (un acide biliaire), libérant de la glycine marquée, qui est absorbée au niveau de l'intestin grêle proximal et métabolisée, produisant du dioxyde de carbone marqué. Les acides biliaires intacts sont absorbés au niveau de l'iléon terminal.

Tests fonctionnels de l'iléon terminal

La fonctionnalité de l'iléon terminal peut être évaluée par le test d'absorption de la vitamine B_{12} ou test de Schilling, car la vitamine B_{12} est absorbée au niveau de l'iléon terminal. Le test comprend l'administration de vitamine B_{12} avec et sans facteur intrinsèque (nécessaire pour son absorption) et la mesure de l'excrétion urinaire qui s'ensuit. Ce test implique l'utilisation d'isotopes radioactifs et il n'est plus très utilisé. Une malabsorption de la vitamine B_{12} survient dans l'anémie pernicieuse, une pathologie auto-immune. La suspicion d'anémie pernicieuse est actuellement explorée par le dosage sérique de la vitamine B_{12} et la recherche d'anticorps anticellules pariétales et antifacteur intrinsèque.

Explorations non biochimiques de la fonction intestinale

On peut réaliser des biopsies de la muqueuse intestinale sous endoscopie, en vision directe. Cette procédure a presque entièrement remplacé celle reposant sur l'utilisa-

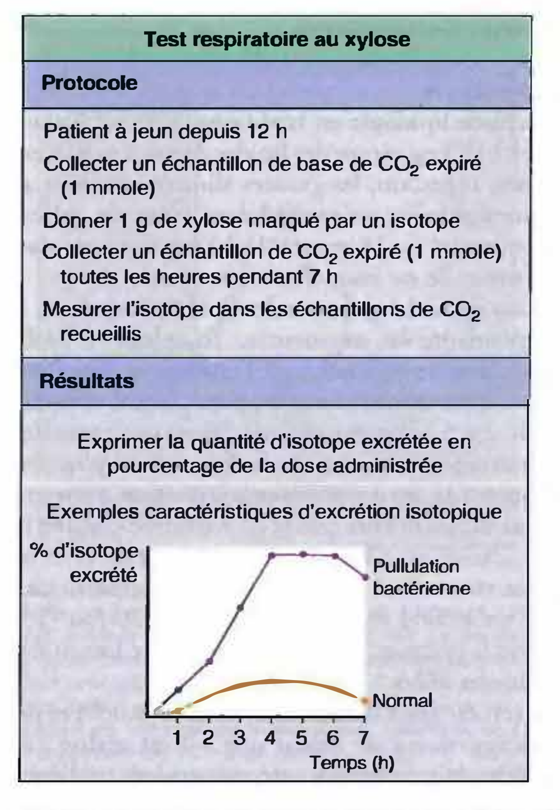


Figure 6.8 Test respiratoire au xylose pour le diagnostic de prolifération bactérienne intestinale. Le CO_2 est collecté comme dans le test à la trioléine.

tion des capsules de Crosbie. La biopsie d'intestin grêle est la technique de référence pour le diagnostic de maladie cœliaque (entéropathie induite par le gluten, voir cas clinique 6.2). Le diagnostic de déficit en disaccharidase peut également être confirmé par détermination des activités enzymatiques sur une biopsie intestinale.

Certaines pathologies intestinales, par exemple la maladie de Crohn, présentent des images radiologiques caractéristiques (voir cas clinique 6.4). Toutefois, les tests biochimiques restent toujours très utilisés dans le diagnostic des syndromes de malabsorption.

Cas clinique 6.2

Un enfant de 3 ans est adressé en consultation pour un problème de développement : il se situe au-dessous du troisième centile pour la taille et du dixième pour le poids, bien que ses parents soient grands tous les deux. L'enfant a souvent des diarrhées et ne semble pas avoir plaisir à manger. À l'examen, il apparaît anémique et présente une distension abdominale ; il y a de toute évidence une atrophie musculaire des membres, des fessiers et de la ceinture scapulaire.

Bilan

Sérum :	Albumine	30 g/l
	Anticorps antitrans-glutaminase tissulaire	Fortement positifs
	Hémoglobine	9,7 g/dl

La cytologie sanguine montre des hématies hypochromes, microcytaires. Une biopsie duodénale révèle une atrophie villeuse totale.

Commentaires

Il y a plusieurs causes de retard de croissance. Dans ce cas, l'histoire du jeune patient et les données cliniques suggèrent une pathologie gastro-intestinale.

L'hypoprotéinémie et l'anémie hypochrome, microcytaire, caractéristiques d'un déficit martial, sont fréquentes chez les patients présentant une malabsorption. La positivité pour les anticorps antitransglutaminase tissulaire suggère une maladie cœliaque, et le diagnostic est conforté par l'aspect de la biopsie.

Un régime sans gluten est commencé et les symptômes disparaissent. Trois mois après, l'aspect des villosités intestinales est presque normal sur une nouvelle biopsie. Le diagnostic est confirmé lorsque les symptômes réapparaissent après réintroduction du gluten, et qu'une autre biopsie est à nouveau anormale.

Cas clinique 6.3

Un gérant de bar d'une cinquantaine d'années consulte pour un problème de distension abdominale et de flatulences. À l'interrogatoire, il mentionne une perte de poids et des selles fréquentes, abondantes, grasses, fétides et difficiles à émettre.

Bilan

Sérum :	Calcium	2,10 mmol/l
	Phosphate	0,70 mmol/l
	Glucose (à jeun)	12 mmol/l
	Phosphatase alcaline	264 U/l
	Albumine	40 g/l

Les clichés abdominaux montrent des calcifications pancréatiques.

Commentaires

Les signes cliniques sont caractéristiques d'un syndrome de malabsorption (figure 6.9). Le patient est hypocalcémique et hypophosphatémique, avec une élévation de la phosphatase alcaline due au déficit en vitamine D, avec hyperparathyroïdie secondaire. En présence d'une stéatorrhée importante, il n'est pas nécessaire d'envisager des explorations complémentaires pour confirmer le diagnostic de malabsorption, mais il faut en déterminer la cause.

La présence de calcifications pancréatiques est très évocatrice d'une pancréatite chronique induite par l'alcool. L'élévation de la glycémie à jeun, indiquant une intolérance au glucose, est compatible avec un contexte de pancréatite chronique et on ne réalise pas d'autres examens de la fonction pancréatique. On conseille au patient un sevrage alcoolique. On lui prescrit des extraits pancréatiques et les symptômes régressent. La réponse thérapeutique est un élément supplémentaire de confirmation du diagnostic d'insuffisance pancréatique.

PATHOLOGIES DIGESTIVES

Malabsorption

Le terme « malabsorption » se réfère strictement à l'altération des processus d'absorption des produits de la digestion, alors que la « maldigestion » est une insuffisance de la digestion, qui peut être responsable de la non-absorption des nutriments, par exemple dans l'insuffisance pancréatique. En pratique, comme les signes cliniques qui en résultent sont globalement les mêmes, le terme « malabsorption » englobe en fait ces deux affections dans le langage courant.

Cas clinique 6.4

Une jeune femme de 35 ans est adressée en consultation pour exploration de diarrhées et de douleurs abdominales. Elle a perdu du poids et montre des signes cliniques d'anémie. Au cours des deux dernières années, elle a présenté à deux reprises les mêmes symptômes, persistant à chaque fois pendant plusieurs semaines, mais n'a pas pris d'avis médical.

Bilan

Sérum :	Albumine	28 g/l
	Hémoglobine	8,5 g/dl
	Volume globulaire moyen	110 fl

Un test respiratoire à la ^{14}C-trioléine est réalisé ; l'excrétion du dioxyde de carbone marqué au ^{14}C est très faible, et pendant les heures qui suivent la prise d'un repas-test lipidique, la patiente présente une distension abdominale et une sensation d'inconfort. Un lavement baryté révèle un rétrécissement et une ulcération de l'iléon terminal, avec une fistule iléo-iléale.

Commentaires

La perte de poids est un signe fréquent de pathologie gastro-intestinale, même sans malabsorption, et le test respiratoire est prescrit pour dépister une éventuelle malabsorption.

La patiente n'a pas de stéatorrhée ; cela est attribuable à son alimentation habituelle, pauvre en matières grasses, prescrite quelques années auparavant dans le contexte d'une hypercholestérolémie familiale. Le développement de la symptomatologie lors de l'épreuve de charge lipidique indique que le tableau clinique aurait été plus évident avec une ration alimentaire lipidique normale. Il n'y a rien dans l'histoire de la patiente qui suggère une étiologie pancréatique ou biliaire et le diagnostic a été posé sur la base d'arguments radiologiques.

Les données radiologiques sont caractéristiques d'une maladie de Crohn, une pathologie inflammatoire de l'intestin dans laquelle surviennent des ulcérations et une fibrose, avec possibilité d'étranglements et de fistules. Bien que n'importe quelle portion de l'intestin puisse être affectée, l'iléon est le plus souvent impliqué. L'évolution correspond souvent à une alternance de phases de rémission et d'activité.

En phase aiguë, la mésalazine, les stéroïdes ou l'azathioprine peuvent être prescrits, avec des compléments nutritionnels. La chirurgie est parfois nécessaire, en cas d'occlusion intestinale ou de fistule, ou bien d'échec thérapeutique. Dans la maladie de Crohn, la malabsorption peut être due à l'atteinte de l'iléon ou à la pullulation bactérienne dans un cul-de-sac, conséquence possible de la formation d'une fistule interne.

Les signes cliniques de malabsorption sont variés et résultent soit du déficit nutritionnel, soit de la rétention des nutriments dans la lumière intestinale. Les signes cliniques et les étiologies les plus fréquentes sont données sur la figure 6.9.

Sur le plan individuel, plusieurs mécanismes peuvent être responsables de malabsorption. Après une chirurgie gastrique, par exemple, un mauvais brassage des aliments avec les sécrétions digestives, une sécrétion diminuée, un transit accéléré ou la colonisation bactérienne d'un cul-de-sac peuvent contribuer à la malabsorption.

Les explorations ont deux objectifs : diagnostiquer la malabsorption et en déterminer la cause. Si le diagnostic est évident sur le plan clinique (par exemple en présence d'une stéatorrhée), seuls les tests à visée étiologique sont requis. Si le diagnostic est incertain, on doit réaliser des explorations simples en première intention (voir figure 6.10) ; en cas de normalité des résultats, une malabsorption est improbable et il n'est pas nécessaire d'entreprendre des explorations complémentaires vulnérantes et coûteuses.

Maladie cœliaque

Cette affection, qui correspond à une entéropathie induite par le gluten, est la cause la plus fréquente de malabsorption. La malabsorption est provoquée par une atrophie villeuse, qui affecte en particulier la muqueuse de l'intestin grêle proximal. La maladie cœliaque résulte d'une hypersensibilité à la gliadine, un constituant du gluten, protéine présente dans le blé et d'autres farines de céréales. La sévérité de l'atteinte est considérablement variable. Elle peut se révéler à la petite enfance (de façon caractéristique lors du sevrage), avec des problèmes importants de développement, une apathie, une fonte musculaire et une stéatorrhée, plus tardivement dans l'enfance (avec retard de croissance, anémie, maladie osseuse) ou à l'âge adulte (typiquement par une diarrhée et une longue histoire d'inconfort abdominal). L'élimination complète du gluten de l'alimentation conduit à une nouvelle croissance des villosités intestinales et parfois à la disparition des symptômes.

Malabsorption	
Signes cliniques	**Étiologies**
Rétention des nutriments non absorbés	Déficit enzymatique pancréatique, par exemple pancréatite chronique et fibrose kystique (mucoviscidose)
Diarrhées*, stéatorrhée	Déficit en sels biliaires, par exemple obstruction biliaire et pathologies hépatiques
Sensation d'inconfort et distension abdominale*	Pathologies intestinales, par exemple maladie cœliaque, sprue tropicale, maladie de Crohn et résection partielle
Flatulences*	Prolifération bactérienne, par exemple chirurgie gastrique, fistules internes, sténoses et diverticuloses jéjunales
Diminution de l'absorption des nutriments	
Anémie* (déficits en fer, folates et vitamine B_{12})	
Glossite, stomatite anguleuse* (déficit en fer)	
Ostéomalacie et rachitisme (déficit en vitamine D)	
Œdème (hypoalbuminémie)	
Tendance hémorragique (déficit en vitamine K)	
Perte de poids*, retard de croissance chez l'enfant*	

Figure 6.9 Malabsorption : signes cliniques et principales étiologies. Au niveau individuel, plusieurs étiologies peuvent être associées.
* Signes cliniques les plus fréquents.

Le diagnostic est posé sur la biopsie intestinale. L'atrophie villeuse caractéristique est réversible à l'élimination du gluten de l'alimentation, et s'installe à nouveau en présence de gluten. Différents anticorps (par exemple dirigés contre la gliadine, la réticuline, l'endomysium et la transglutaminase tissulaire) sont présents dans le plasma en cas de maladie active. Au niveau de l'endomysium, l'antigène est la transglutaminase tissulaire, et la détection de l'anticorps correspondant est le test sérologique de dépistage de la maladie cœliaque le plus sensible (environ 85 %) et le plus spécifique (environ 97 %). On peut aussi mesurer la concentration en IgA totales sériques ; la plupart des laboratoires effectuent ce dosage et il peut y avoir des faux négatifs en cas de déficit en IgA (chez 10 % des patients).

Insuffisance intestinale

L'insuffisance intestinale est une situation dans laquelle l'incapacité de l'intestin d'absorber liquides et nutriments menace le statut nutritionnel de l'individu et donc sa santé. Sauf sur une courte période, elle représente une indication de supplémentation nutritionnelle. Une insuffisance intestinale aiguë, réversible, peut être une complication de chirurgie (par exemple, suite à une septicémie ou à la formation d'une fistule), de chimiothérapie ou d'irradiation. L'insuffisance intestinale chronique est plus souvent la conséquence d'un syndrome du « grêle court », lorsqu'un large segment d'intestin grêle a été enlevé à la suite, par exemple, d'une ischémie consécutive à une occlusion vasculaire. Les autres causes d'insuffisance intestinale chronique comprennent la maladie de Crohn, l'entérite radique, la sclérodermie et l'amyloïdose systématisée.

L'intestin a une capacité de réserve considérable, et la sévérité du dysfonctionnement dans un syndrome du grêle court est liée au site de résection, à la longueur du segment enlevé et aux capacités d'adaptation (augmentation des capacités d'absorption des segments restants). L'adaptation est parfois plus importante dans l'iléon que dans le jéjunum. Le volume de liquide perdu par iléostomie diminue avec le temps ; cela n'est pas ou peu observé dans le cas d'une jéjunostomie. Le dysfonctionnement est moins important après résection du jéjunum médian qu'après celle de l'intestin grêle proximal (essentiel pour l'absorption de la plupart des nutriments) ou de l'iléon (essentiel pour l'absorption de la bile et de la vitamine B_{12}). La préservation de la valve iléocæcale diminue la colonisation bactérienne de l'intestin grêle et augmente le temps de transit. En pratique, les patients chez qui il reste moins de 75 cm d'intestin grêle après résection intestinale ont presque toujours besoin d'une nutrition parentérale au long cours. Les patients avec plus de 200 cm ont généralement besoin d'une supplémentation orale ou entérale. La plupart des patients ont au départ une nutrition parentérale, puis la mise en place ultérieure d'une nutrition au moins entérale facilite l'adaptation et contribue à préserver la fonction de barrière de l'intestin. À condition qu'elle n'entraîne pas une augmentation significative de la perte liquidienne, l'alimentation entérale peut être progressivement augmentée et la nutrition parentérale diminuée, en vérifiant que les besoins nutritionnels du patient sont assurés. Le problème de la supplémentation nutritionnelle est abordé au chapitre 20.

Le problème majeur dans les quelques jours qui suivent une résection intestinale est la perte minérale et liquidienne ; une évaluation précise des pertes et une

supplémentation appropriée sont indispensables. Ces pertes diminuent au fur et à mesure que les adaptations s'installent, ou peuvent être contrôlées par des médicaments.

Les complications à long terme du syndrome du grêle court comportent des diarrhées persistantes, des déficits nutritionnels, la formation de calculs biliaires (due à l'insuffisance en sels biliaires) et de calculs rénaux (due à l'hyperoxalurie, voir p. 78). Les déficits de certains nutriments particuliers sont plus fréquents que d'autres. Le déficit en vitamine B_{12} peut compliquer une résection iléale ; le déficit en zinc et en magnésium est fréquent en cas de diarrhées persistantes, et la malabsorption de la vitamine D et du calcium, associée à une résistance à l'action de la vitamine D, dont l'origine est mal connue, peut déterminer une pathologie osseuse. Un déficit persistant en lactase peut limiter la consommation de lait, et compromettre par la suite le statut calcique.

Le métabolisme des glucides alimentaires après une colonisation microbienne anormale de l'intestin peut entraîner une acidose métabolique, en relation avec la production d'acide lactique. L'origine de l'acidose peut ne pas être reconnue, dans la mesure où le lactate produit est l'isomère D(−) plus que l'isomère L(+), qui est formé au cours de la glycolyse. L'isomère D(−) n'est pas pris en compte par la plupart des kits de dosage du lactate.

Autres pathologies digestives

Si l'on considère la quantité de liquide qui transite chaque jour par l'intestin, il y a une potentialité énorme de perte hydroélectrolytique dans les situations pathologiques qui affectent la réabsorption. Une déshydratation peut compliquer des vomissements et des diarrhées prolongées, ainsi que les fistules entérocutanées. Une déplétion en magnésium et en potassium peut être aussi associée à une perte liquidienne excessive à partir du tractus gastro-intestinal.

Dans quelques cas, il y a une augmentation de la sécrétion liquidienne vers l'intestin ; par exemple, dans le choléra, une perte liquidienne massive survient très rapidement. Des diarrhées exsudatives surviennent aussi dans les cas d'adénomes villeux du rectum, tumeurs sécrétant de grandes quantités de mucus riche en potassium, et dans les tumeurs sécrétant le peptide intestinal vasoactif (VIP), qui déterminent des diarrhées liquides, profuses, c'est-à-dire le syndrome de Werner-Morrison.

HORMONES GASTRO-INTESTINALES

Les fonctions principales de la gastrine, de la sécrétine, de la CCK, de l'insuline et du glucagon sont connues depuis déjà un certain temps. Ces dernières années, un grand nombre d'autres hormones gastro-intestinales polypeptidiques ont été découvertes (figure 6.11). Bien que certaines de leurs propriétés soient connues, leurs fonctions physiologiques précises sont encore imparfaitement comprises.

Actuellement, les méthodes de dosage correspondantes sont disponibles seulement dans quelques laboratoires spécialisés, et leur indication à des fins diagnostiques est limitée aux cas de suspicion de tumeurs sécrétantes, comme dans le syndrome de Werner-Morrison.

Analyses simples utilisées pour le diagnostic de malabsorption

Albumine, calcium, phosphate, phosphatase alcaline plasmatiques
Numération globulaire
Indices érythrocytaires (volume globulaire moyen [VGM], concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine [CCMH])
Fer, ferritine sériques
Vitamine B12, folates
Temps de Quick

Figure 6.10 Analyses simples utilisées pour le diagnostic de malabsorption.

Résumé

- **Le tractus gastro-intestinal est responsable de la digestion et de l'absorption** des aliments. Ce processus dépend aussi de la **normalité des fonctions hépatiques** et **pancréatiques** et il est contrôlé par des mécanismes neuraux et humoraux.
- L'évaluation classique de la sécrétion acide gastrique est aujourd'hui rarement nécessaire, mais le dosage d'une hormone, la **gastrine**, qui stimule cette sécrétion, est indiqué chez les patients présentant une ulcération gastrique atypique, qui peut être due à une tumeur sécrétant de la gastrine.
- Beaucoup d'**autres hormones intestinales** ont été décrites. Le dosage de certaines d'entre elles peut être utile lorsque l'on suspecte une tumeur sécrétante.
- Le **syndrome de malabsorption** peut résulter d'un dysfonctionnement intestinal, pancréatique ou hépatique. On peut facilement éliminer une malabsorption par des tests simples sur le sang ou le sérum. S'il y a une évidence clinique de malabsorption, par exemple en présence d'une perte de poids ou d'une stéatorrhée abondante, les différents tests disponibles n'apportent rien au diagnostic. Ces explorations, par exemple le test respiratoire à la trioléine, devraient être utilisées seulement dans les cas douteux. Une fois le diagnostic de malabsorption posé, d'autres explorations sont nécessaires pour en déterminer la cause, si l'on ne peut pas la déduire des données

Hormones gastro-intestinales		
Hormones	**Localisations**	**Fonctions**
Gastrine	Antre gastrique	Stimule la sécrétion d'acide gastrique et la croissance des muqueuses gastriques et intestinales
Cholécystokinine	Duodénum, jéjunum	Stimule la sécrétion enzymatique pancréatique et la contraction de la vésicule biliaire
Sécrétine	Duodénum, jéjunum	Stimule la sécrétion pancréatique de bicarbonate
Polypeptide pancréatique (PP)	Pancréas	Inhibe la sécrétion exocrine du pancréas
Polypeptide inhibiteur gastrique (GIP)	Duodénum, jéjunum	Stimule la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (de ce fait appelé aussi polypeptide insulinotrope gluco-dépendant) ; inhibe la sécrétion d'acide gastrique
Peptide vasoactif intestinal (VIP)	Tout le tractus gastro-intestinal	Neurotransmetteur ; régule la motilité et la sécrétion gastro-intestinales
Motiline	Duodénum, jéjunum	Stimule la motilité gastro-intestinale

Figure 6.11 Quelques hormones gastro-intestinales : localisations et fonctions principales.

cliniques. Les approches biochimiques, histologiques et radiologiques sont alors utiles dans ce contexte.

- L'**insuffisance intestinale** est une complication fréquente des résections de l'intestin grêle ou de la maladie de Crohn. Une perte hydroélectrolytique excessive est un problème classique, et la supplémentation nutritionnelle est souvent nécessaire, parfois au long cours.
- La **pancréatite aiguë** se traduit de façon typique par un syndrome abdominal aigu. L'élévation de l'activité amylase sérique est caractéristique, mais non spécifique, de cette affection. Dans la pancréatite aiguë, l'état de choc, l'insuffisance rénale, l'hypocalcémie et l'hyperglycémie sont des facteurs de complication. Les deux éléments prédisposants sont les calculs biliaires et l'alcool. Lorsqu'elle est sévère, la pancréatite aiguë a un pronostic réservé.
- La **pancréatite chronique** se traduit habituellement par des douleurs abdominales et un syndrome de malabsorption. L'alcool en est la cause la plus fréquente. Les dommages pancréatiques sont irréversibles ; le traitement est essentiellement symptomatique.
- Environ 8 l de liquide sont sécrétés dans l'intestin chaque jour, et la grande majorité est réabsorbée. La **perte intestinale d'eau et de sels**, liée à des vomissements, des diarrhées ou des fistules, peut entraîner une déplétion hydroélectrolytique sévère.

Chapitre 7

AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

INTRODUCTION

L'hypophyse se compose de deux parties, l'hypophyse antérieure, ou adénohypophyse, et l'hypophyse postérieure, ou neurohypophyse. Bien qu'étroitement liées sur le plan anatomique, elles ont des origines embryologiques et des fonctionnalités bien distinctes. L'hypophyse antérieure est constituée primitivement de tissu glandulaire, d'origine épiblastique, alors que l'hypophyse postérieure est d'origine neurectoblastique. L'hypophyse est située à la base du cerveau, en relation étroite avec l'hypothalamus (figure 7.1), qui joue un rôle essentiel dans la régulation des fonctions hypophysaires.

HORMONES ANTÉHYPOPHYSAIRES

L'hypophyse antérieure sécrète plusieurs hormones, dont certaines sont dites trophiques, c'est-à-dire qu'elles stimulent l'activité d'autres glandes endocrines (figure 7.2). La sécrétion des hormones par l'hypophyse antérieure est contrôlée par des hormones hypothalamiques, qui atteignent l'hypophyse par le système des vaisseaux portes. La sécrétion des hormones hypothalamiques est sous

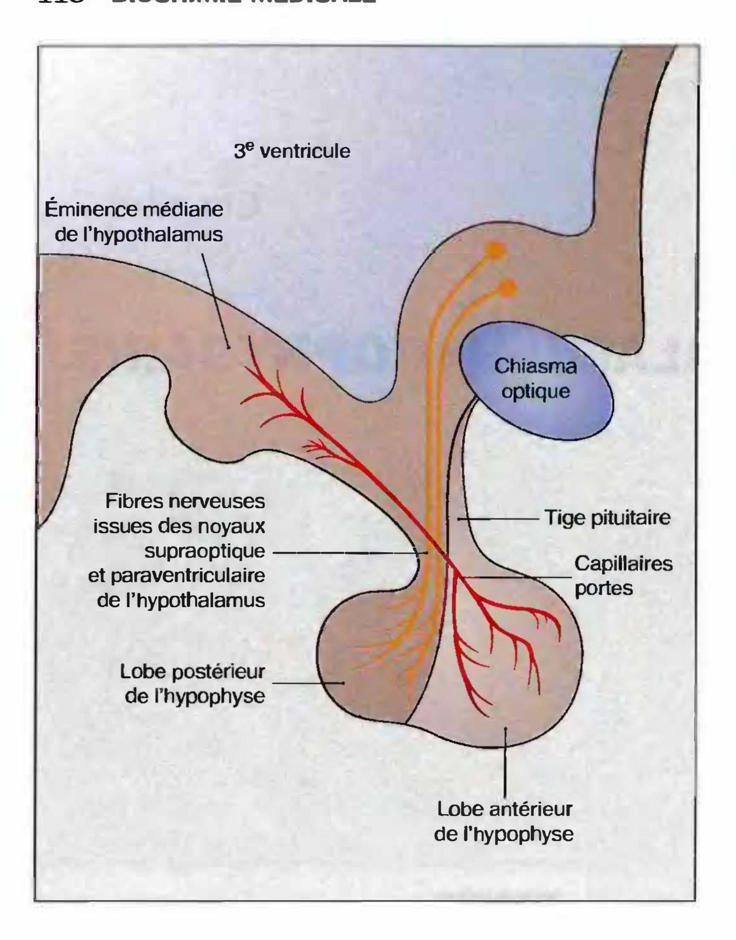


Figure 7.1 Représentation schématique d'une coupe sagittale de la région hypothalamo-hypohysaire, montrant les relations anatomiques entre l'hypophyse et l'hypothalamus. Les vaisseaux portes, par lesquels les hormones hypothalamiques atteignent l'hypophyse antérieure, et les fibres nerveuses, qui transportent les hormones hypothalamiques à l'hypophyse postérieure, sont également indiqués.

Hormones antéhypophysaires		
Hormones	**Organes cibles**	**Actions**
Hormone de croissance (GH)	Foie	Synthèse des somatomédines, d'où stimulation de la croissance
	Autres	Régulation métabolique
Prolactine	Sein	Lactation
Hormone thyréostimulante (TSH)	Thyroïde	Synthèse et libération des hormones thyroïdiennes
Hormone folliculo-stimulante (FSH)	Ovaires	Synthèse des estrogènes Ovogenèse
	Testicules	Spermatogenèse
Hormone lutéinisante (LH)	Ovaires	Ovulation Corps jaune, d'où production de progestérone
	Testicules	Synthèse de testostérone
Hormone adrénocorticotrope (ACTH)	Corticosurrénale Peau	Synthèse et libération des glucocorticoïdes Pigmentation
β-lipotropine		Précurseur des endorphines

Figure 7.2 Les différentes hormones antéhypophysaires et leurs actions physiologiques. Toutes les actions indiquées sont stimulatrices ; les hormones trophiques stimulent la synthèse et la libération d'hormones au niveau des tissus cibles.

la dépendance de centres cérébraux supérieurs ; la sécrétion des hormones hypothalamiques et hypophysaires est régulée par des mécanismes de rétrocontrôle impliquant les hormones dont elles stimulent la production au niveau des tissus cibles.

Hormone de croissance

L'hormone de croissance (*growth hormone* [GH]) est une hormone polypeptidique de 191 acides aminés. Elle est essentielle à la croissance normale, bien qu'elle agisse en fait indirectement en stimulant la production hépatique d'un facteur de croissance analogue de l'insuline, l'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), également connu sous le nom de somatomédine C. L'IGF-1 partage une homologie de séquence importante avec l'insuline et aussi certaines actions de cette hormone. La GH a un grand nombre d'effets métaboliques, qui sont résumés sur la figure 7.3. La libération de GH est contrôlée par deux hormones hypothalamiques, l'hormone de libération de l'hormone de croissance (*growth hormone-releasing hormone* [GHRH]) et la somatostatine. L'IGF-1 exerce un rétrocontrôle négatif au niveau hypophysaire, où il module les actions de la GHRH, et au niveau hypothalamique où, en association avec la GH elle-même, il stimule la libération de somatostatine. La concentration sanguine de la GH varie considérablement au cours du nycthémère et elle peut être parfois indétectable (<1 mU/l) avec certaines méthodes de dosage sur le marché (les antisérums utilisés reconnaissent mal un variant de la GH). La sécrétion physiologique est de nature pulsatile, épisodique, à prédominance nocturne. Les pics de concentration peuvent aller jusqu'à 40 mU/l. La sécrétion est stimulée par le stress, l'exercice, la chute de la glycémie, l'état de jeûne et la consommation de certains acides aminés. Ces stimuli peuvent être mis à profit dans les tests de stimulation, pour le diagnostic de déficit en GH, en particulier chez les enfants. La sécrétion de GH est inhibée par l'élévation de la glycémie et cette propriété représente la base physiologique de l'utilisation des tests de tolérance au glucose per os dans le diagnostic des sécrétions excessives. Une sécrétion excessive de GH (due le plus souvent à une tumeur hypophysaire) détermine un gigantisme chez l'enfant et une acromégalie chez l'adulte ; un déficit provoque un retard de croissance chez l'enfant, et peut entraîner fatigue, fatigabilité musculaire, sensation de mal-être et majoration du risque cardiovasculaire (élévation du cholestérol plasmatique total et de la fraction LDL, hyperfibrinogénémie) chez l'adulte.

La somatostatine, peptide hypothalamique de 14 acides aminés qui inhibe la sécrétion de GH, a beaucoup d'autres actions, à la fois sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et aussi générales. Par exemple, elle inhibe la libération de l'hormone thyréostimulante (TSH) en réponse à la thyrolibérine (TRH) et elle est présente au niveau intestinal et pancréatique, où elle inhibe la sécrétion de diverses hormones comme la gastrine, l'insuline et le glucagon. La signification physiologique de ces différents effets métaboliques n'est pas totalement comprise. On a décrit de très rares tumeurs pancréatiques sécrétant de la somatostatine, et les cancers médullaires de la thyroïde ou les carcinomes pulmonaires à petites cellules peuvent également en sécréter. Les analogues de la somatostatine sont utilisés en thérapeutique pour stopper les saignements du tractus gastro-intestinal supérieur, pour inhiber la sécrétion hormonale de certaines tumeurs et pour traiter l'acromégalie.

Prolactine

La prolactine est une hormone polypeptidique de 198 acides aminés ; son action physiologique principale est l'initiation et le maintien de la lactation. La sécrétion de la prolactine est contrôlée par l'hypothalamus, via la libération de dopamine, qui est un facteur inhibant. On ne connaît pas d'hormone hypothalamique de libération de la prolactine. Bien que la TRH et le polypeptide vasoactif intestinal (*vasoactive intestinal polypeptide* [VIP]) stimulent tous les deux la sécrétion de prolactine, on ne pense pas que ces stimuli aient une très grande importance physiologique. Une augmentation de la sécrétion de prolactine survient bien sûr dans les cas de tumeurs sécrétant de la prolactine, mais aussi avec d'autres tumeurs hypophysaires qui bloquent le flux sanguin en provenance de l'hypothalamus et donc l'action inhibitrice de la dopamine sur la sécrétion de prolactine. En l'absence de dopamine, la sécrétion de prolactine est autonome.

La sécrétion de la prolactine est pulsatile, elle augmente pendant le sommeil et sous l'influence du stress et, chez la femme, elle est fonction du statut en estrogènes, de sorte qu'il est difficile de définir une limite supérieure de l'intervalle de référence chez l'homme et chez la femme, même si 500 mU/l est le plus souvent la valeur prise en compte chez la femme non enceinte, et 300 mU/l, la valeur chez l'homme. Il n'y a pas de limite inférieure de référence pour la concentration de la prolactine. La sécrétion augmente au cours de la grossesse,

Effets métaboliques de l'hormone de croissance
Augmentation de la lipolyse (d'où effet cétogène)
Augmentation de la production hépatique de glucose et diminution de la captation tissulaire du glucose (d'où effet diabétogène)
Augmentation de la synthèse protéique (d'où effet anabolisant)

Figure 7.3 Effets métaboliques de l'hormone de croissance.

mais les valeurs plasmatiques retournent à la normale dans les 7 jours qui suivent la naissance si la femme n'allaite pas. En cas d'allaitement, les concentrations commencent à diminuer après environ 3 mois, même si l'allaitement est poursuivi plus longtemps. Les conséquences d'une hyperprolactinémie sont abordées page 129. Le déficit en prolactine est rare mais peut survenir, par exemple, en cas d'apoplexie hypophysaire : la manifestation principale du déficit est l'insuffisance de la lactation.

Hormone thyréostimulante

L'hormone thyréostimulante (TSH) ou thyrotropine est une glycoprotéine (poids moléculaire 28 kDa) constituée de deux sous-unités, α et β ; la sous-unité α est commune à la TSH et aux gonadotrophines et est presque identique à celle de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG), mais la sous-unité β est spécifique de la TSH.

La concentration plasmatique normale de la TSH chez le sujet sain est approximativement comprise entre 0,3 et 5,0 mU/l, mais la valeur basse de cet intervalle dépend en particulier de la méthode de dosage utilisée. La TSH se lie à des récepteurs spécifiques au niveau des thyréocytes et, ce faisant, stimule la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes. La sécrétion de TSH est stimulée par un tripeptide hypothalamique, la TRH, et cet effet, ainsi que probablement la libération de TRH elle-même, est inhibé par des concentrations circulantes élevées d'hormones thyroïdiennes.

Ainsi, la synthèse des hormones thyroïdiennes est contrôlée par un mécanisme de rétrocontrôle négatif : si les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes diminuent, la sécrétion de TSH augmente, stimulant la synthèse des hormones thyroïdiennes ; si elles augmentent, la sécrétion de TSH est abolie. Dans l'hypothyroïdie primaire, la sécrétion de TSH est augmentée ; dans l'hyperthyroïdie, elle est diminuée. Le déficit en TSH peut déterminer une hypothyroïdie, mais l'hyperthyroïdie due aux tumeurs sécrétant de la TSH est très rare.

Gonadotrophines

L'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) sont toutes les deux des glycoprotéines d'un poids moléculaire approximatif de 30 kDa, constituées de deux sous-unités : les sous-unités β sont spécifiques à chaque hormone mais la sous-unité α est identique, commune à la TSH et similaire à celle de l'hCG.

La synthèse et la libération de ces deux hormones sont stimulées par un décapeptide hypothalamique, l'hormone de libération des gonadotrophines (*gonadotrophin-releasing hormone* [GnRH]), et ces effets sont modulés par les taux plasmatiques des stéroïdes sexuels. La GnRH est sécrétée de façon épisodique, ce qui se traduit par une sécrétion pulsatile des gonadotrophines, avec des pics de concentrations plasmatiques survenant approximativement toutes les 90 min. Chez l'homme, la LH stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig ; la testostérone et l'estradiol, dérivant des cellules de Leydig elles-mêmes et du métabolisme de la testostérone, exercent un rétrocontrôle négatif sur la GnRH et donc sur la sécrétion de LH. La FSH, en association avec des concentrations intratesticulaires élevées de testostérone, stimule la spermatogenèse ; sa sécrétion est inhibée par l'inhibine (figure 7.4), une hormone produite au cours de la spermatogenèse.

Chez la femme, les mécanismes sont plus complexes. La sécrétion des estrogènes (principalement d'estradiol) par les ovaires est stimulée d'abord par la FSH, dans la première partie du cycle menstruel ; les deux hormones sont nécessaires au développement des follicules de Graaf. Lorsque le taux sanguin des estrogènes augmente, la sécrétion de FSH diminue jusqu'à ce que les estrogènes enclenchent un mécanisme de rétrocontrôle positif, qui provoque une libération explosive de LH et, à un moindre degré, de FSH. L'augmentation de la LH stimule l'ovulation et le développement du corps jaune, mais l'augmentation des estrogènes et de la progestérone inhibe alors la sécrétion de FSH et celle de LH ; l'inhibine issue des ovaires semble également inhiber la sécrétion de FSH. En l'absence de fécondation, la diminution de concentration des estrogènes et de la progestérone, liée à la régression du corps jaune, provoque la menstruation et la libération de FSH et de LH, initiant ainsi la maturation d'autres follicules dans un nouveau cycle (figure 7.5). Avant la puberté, les concentrations plasmatiques de LH et de FSH sont très basses et ne répondent pas à la GnRH exogène. À l'approche de la puberté, la sécrétion de FSH augmente avant celle de LH.

Chez la femme, il y a une augmentation de la concentration plasmatique des gonadotrophines dans l'insuffisance ovarienne, qu'il s'agisse d'un contexte pathologique ou de celui, physiologique, de la ménopause. On trouve des concentrations élevées de FSH dans les cas d'azoospermie et la LH est élevée si la sécrétion de testostérone est diminuée.

Les tumeurs hypophysaires sécrétant des gonadotrophines (LH ou FSH) sont rares. Une diminution de la sécrétion des gonadotrophines, conduisant à une insuffisance gonadique secondaire, est plus fréquente. Il peut s'agir d'un phénomène isolé, dû à un dysfonctionnement hypothalamique, ou d'une insuffisance hypophysaire plus globale. Un exemple d'hypogonadisme hypogonadotrope est décrit dans le cas clinique 10.1.

Hormone adrénocorticotrope

L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) ou corticotrophine est un polypeptide (poids moléculaire 4 500 Da)

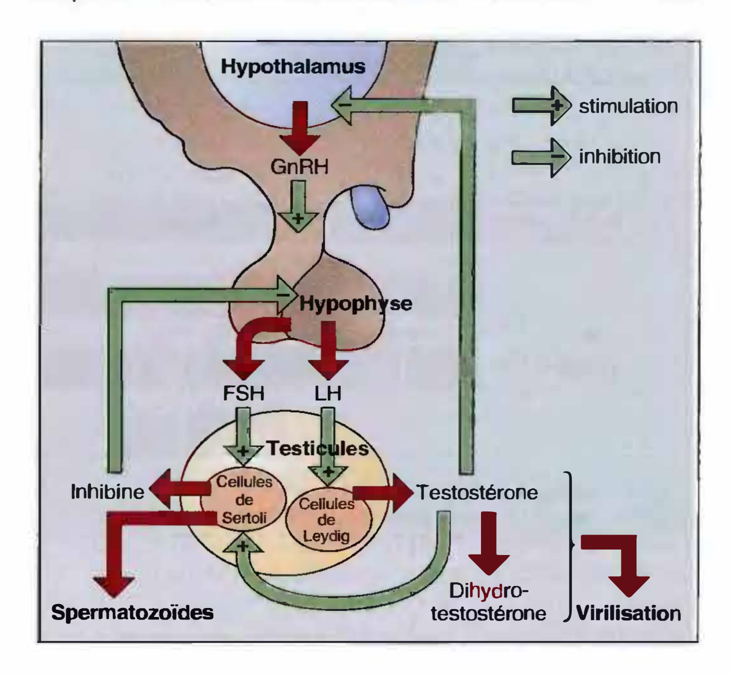


Figure 7.4 Contrôle de la fonction testiculaire par les gonadotrophines hypophysaires. FSH : hormone folliculo-stimulante ; GnRH : hormone de libération des gonadotrophines ; LH : hormone lutéinisante.

constitué d'une chaîne unique de 39 acides aminés. Sa fonction biologique, qui est de stimuler la sécrétion des glucocorticoïdes surrénaliens (mais pas celle des minéralocorticoïdes), dépend d'une séquence aminoterminale de 24 acides aminés. L'ACTH dérive d'un précurseur de plus haut poids moléculaire, la pro-opiomélanocortine (poids moléculaire 31 kDa) (figure 7.6), dont est issue également la β-lipotropine, elle-même précurseur des opiacés endogènes (endorphines). Le contrôle de la libération de la β-lipotropine et des endorphines n'est pas complètement élucidé, mais la sécrétion de l'ACTH est régulée par un peptide hypothalamique, l'hormone hypothalamique de libération de l'hormone adrénocorticotrope (*corticotrophin-releasing hormone* [CRH]) ou

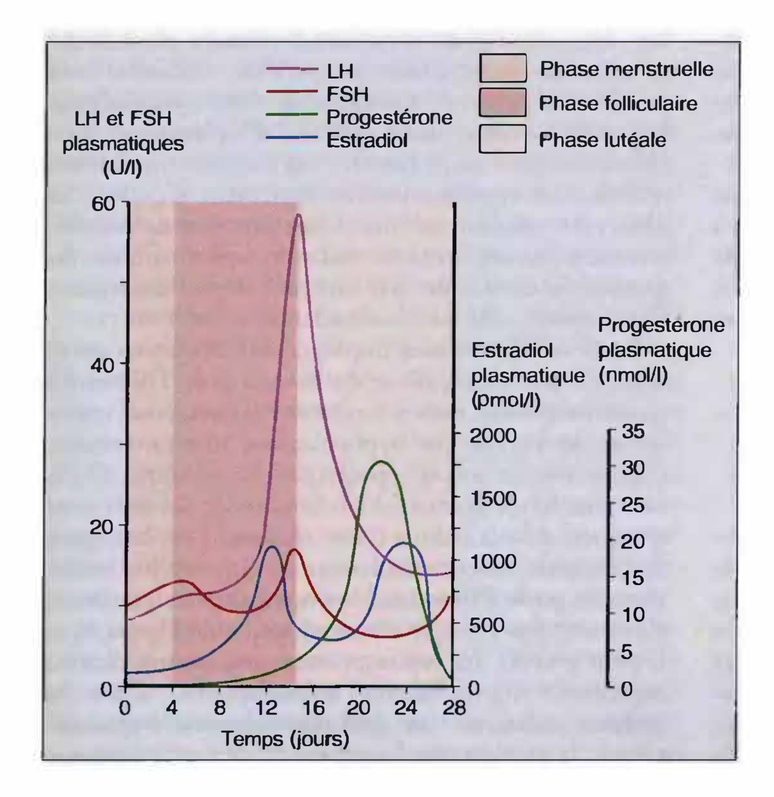


Figure 7.5 Variations des taux plasmatiques des gonadotrophines hypophysaires au cours du cycle menstruel. Les modifications de la concentration des estrogènes (17β-estradiol) et de la progestérone qui en résultent sont également mentionnées. FSH : hormone folliculo-stimulante ; LH : hormone lutéinisante.

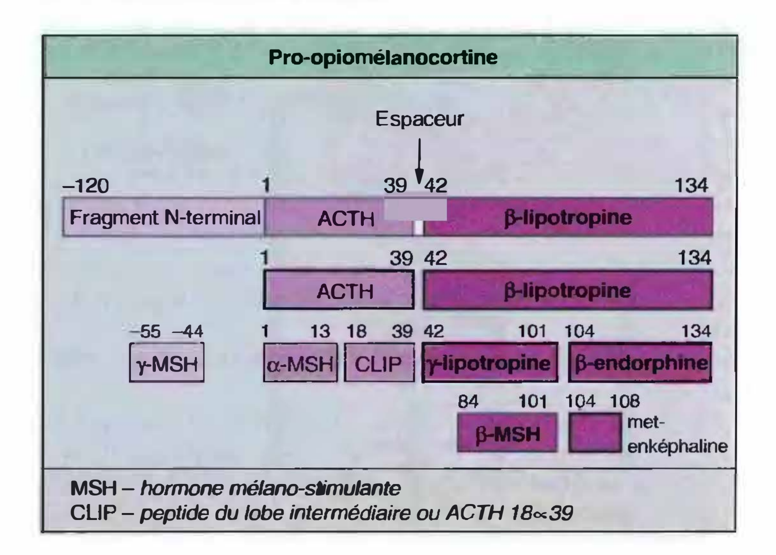


Figure 7.6 L'ACTH est produite par protéolyse d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine. La β-lipotropine est issue du même précurseur et représente elle-même le précurseur des endorphines et des enképhalines (peptides opioïdes endogènes). Il existe des hormones mélano-stimulantes dans différentes espèces animales, mais pas chez l'homme. (Les hormones qui sont sécrétées physiologiquement chez l'homme sont représentées dans les encadrés aux contours plus foncés.)

corticolibérine. La sécrétion de l'ACTH est pulsatile et présente également une variation circadienne, avec un pic de concentration plasmatique vers environ 8 h et un minimum à minuit. Cette sécrétion est considérablement augmentée par le stress et inhibée par le cortisol. De ce fait, la sécrétion du cortisol par le cortex surrénalien est régulée par rétrocontrôle négatif, mais ce phénomène ainsi que la variation circadienne peuvent être dépassés par les effets du stress. La valeur normale de l'ACTH plasmatique à 9 h est inférieure à 50 ng/l.

On rencontre une augmentation de la sécrétion hypophysaire d'ACTH dans les tumeurs hypophysaires (maladie de Cushing) et dans l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison). Il peut aussi y avoir une sécrétion ectopique par des tumeurs non hypophysaires. La synthèse excessive d'ACTH est associée à une pigmentation anormale. Cela est dû à l'effet mélanostimulant de l'ACTH. Une hormone mélano-stimulante (MSH) a été décrite dans diverses espèces animales, mais pas chez l'homme. La diminution de sécrétion de l'ACTH est parfois un phénomène isolé, mais elle est plus volontiers associée à une insuffisance hypophysaire globale.

DOSAGE DES HORMONES ANTÉHYPOPHYSAIRES

En cas de suspicion d'hypofonctionnement hypophysaire, l'exploration devrait toujours commencer par le dosage des hormones hypophysaires et périphériques, dans un échantillon sanguin prélevé à 9 h. Le déficit en TSH se traduit par une concentration en thyroxine libre ou totale abaissée, sans l'élévation de TSH caractéristique de l'hypothyroïdie primaire. Dans l'hypopituitarisme, ou encore insuffisance antéhypophysaire, la concentration plasmatique de la TSH est en fait normale ou abaissée ; elle est rarement indétectable.

Chez l'homme, une testostéronémie normale témoigne d'une sécrétion de LH physiologique. Dans l'hypopituitarisme, la concentration plasmatique de la testostérone est abaissée et les taux de LH et de FSH sont normaux ou bas. Chez la femme préménopausée, une aménorrhée associée à une diminution de la concentration plasmatique de l'estradiol et à des taux de gonadotrophines normaux ou abaissés suggère un dysfonctionnement hypophysaire ou hypothalamique. Le test au clomifène (voir p. 175) permet de différencier ces deux étiologies. Une concentration plasmatique normale de progestérone en période ovulatoire (voir p. 181) témoigne de l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, sans nécessité d'explorations complémentaires ; une histoire de cycles menstruels normaux et réguliers permet également d'exclure un déficit en gonadotrophines. Chez une femme normale postménopausée, les concentrations plasmatiques des gonadotrophines sont très élevées ; dans l'insuffisance hypophysaire, elles sont normales ou abaissées.

Les tests dynamiques impliquant l'administration de TRH et de GnRH, suivie du dosage de la TSH et des gonadotrophines, ont été largement utilisés dans l'exploration des pathologies hypophysaires, souvent en association avec le test d'hypoglycémie insulinique (THI, voir plus loin). Toutefois, l'utilisation de ces tests a été critiquée, dans la mesure où les réponses à ces hormones de libération reflètent seulement la disponibilité immédiate des pools d'hormones hypophysaires en question et n'évaluent pas l'intégrité physiologique de l'hypophyse. Il peut y avoir des réponses normales, malgré d'autres arguments d'insuffisance hypophysaire. Chez les patients présentant un dysfonctionnement hypothalamique, la réponse aux hormones de libération est sou-

vent différée, par opposition aux étiologies hypophysaires, même si l'on peut parfois observer ce type de réponse retardée en pathologie hypophysaire. En pratique, les tests reposant sur l'administration d'hormones de libération n'apportent souvent pas beaucoup plus d'informations que l'observation clinique et les résultats des dosages de base.

En raison du caractère pulsatile de sa sécrétion, la GH est parfois indétectable dans le plasma des sujets normaux. Ainsi, alors qu'une concentration supérieure à 20 mU/l dans un prélèvement isolé permet d'exclure un déficit significatif, une concentration abaissée n'est pas obligatoirement synonyme de déficit. La sécrétion de l'hormone de croissance peut être évaluée grâce au THI : un pic de concentration plasmatique inférieure à 20 mU/l après une hypoglycémie suffisante (glycémie < 2,2 mmol/l) est un témoin fiable de déficit en GH. Dans la mesure où le THI est potentiellement dangereux, d'autres explorations fonctionnelles de la sécrétion de GH ont été proposées, reposant sur l'administration, par exemple, de GHRH, de glucagon, d'arginine, d'extrait de levure ou de L-dopa, même si la pertinence de ces stimuli pharmacologiques sur la sécrétion physiologique de GH n'est pas admise par tous. Des concentrations de GH supérieures à 20 mU/l permettent d'exclure un déficit, mais des réponses moins importantes ne signent pas forcément un déficit. L'exercice intense stimule également la sécrétion de GH, mais même avec un protocole standardisé, l'interprétation d'une réponse subnormale n'est pas non plus univoque. Des informations plus fiables peuvent être obtenues par l'étude du profil de sécrétion nocturne de la GH, à l'aide de prélèvements itératifs par l'intermédiaire d'un cathéter à demeure, mais l'organisation pratique de ce type d'exploration est complexe.

Les dosages d'IGF-1, associés aux tests de stimulation, sont de plus en plus prescrits dans l'exploration des déficits en GH. Une concentration plasmatique d'IGF-1 abaissée, associée à une réponse en GH absente ou altérée, confirme le déficit. Certains patients, qui présentent les manifestations cliniques d'un déficit en GH, ont des concentrations plasmatiques de GH normales ou élevées, en raison d'une résistance à l'action de l'hormone due à un défaut de médiation réceptoriale ou intracellulaire. Il s'agit du syndrome de Laron : les concentrations plasmatiques d'IGF-1 sont abaissées. Alors que les concentrations plasmatiques d'IGF-1 sont beaucoup plus stables que celles de GH, il faut noter qu'elles varient avec l'âge et le statut nutritionnel : les dosages doivent être interprétés par rapport à des valeurs de référence établies par tranches d'âge et en fonction du sexe.

L'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut aussi être évaluée par le THI. Une élévation de la cortisolémie au moins égale à 550 nmol/l après une hypoglycémie suffisante témoigne de la fonctionnalité de l'axe. On a montré que si la cortisolémie de base est inférieure à 100 nmol/l, la réponse du cortisol à l'hypoglycémie est toujours anormale, alors qu'elle est systématiquement normale si la valeur basale est supérieure à 400 nmol/l. Le THI n'est donc pas justifié chez les patients dont la cortisolémie de base sort de l'intervalle 100–400 nmol/l. Le protocole du THI est donné sur la figure 7.7. Le test au Synacthène® immédiat (voir p. 143), utilisé en première intention dans l'exploration de l'insuffisance surrénalienne, a également été proposé pour le diagnostic du déficit en ACTH. Cette proposition peut paraître illogique, mais la raison est que le déficit en ACTH entraîne une atrophie des surrénales et donc diminue la capacité de réponse des surrénales à l'ACTH. Une bonne corrélation a été obtenue entre les résultats du THI et ceux du test au Synacthène® : une cortisolémie supérieure à 550 nmol/l 30 min après administration de Synacthène® (250 µg, IV) permet d'exclure un déficit en ACTH. Dans ce contexte, l'utilisation de doses de Synacthène® plus faibles (1 µg) est encore peu documentée, mais on peut s'attendre à une sensibilité moindre dans les déficits partiels de la sécrétion d'ACTH.

La sécrétion de prolactine est augmentée par le stress mais, en pratique, le dosage de la prolactine au cours du THI n'apporte rien de plus par rapport à la détermination basale.

Test d'hypoglycémie insulinique

Au cours de ce test, le stress d'une hypoglycémie induite par l'insuline est utilisé pour évaluer la sécrétion de GH et d'ACTH par l'hypophyse (en pratique, on dose généralement le cortisol pour les raisons expliquées plus haut et parce que le dosage de l'ACTH est plus compliqué sur le plan technique). Le test est potentiellement dangereux du fait des risques liés à l'hypoglycémie. La présence d'un médecin est indispensable tout au long de son déroulement. Il est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'épilepsie ou de cardiopathie ischémique, et ne doit pas être réalisé chez les sujets dont la cortisolémie à 9 h est basse. Chez l'enfant, l'hospitalisation dans un service spécialisé est nécessaire. Il faut toujours avoir à disposition un soluté glucosé concentré pour administration immédiate en cas d'hypoglycémie sévère. L'administration de glucose en cas d'hypoglycémie symptomatique n'invalide pas les résultats du test. Le stress généré doit être bref pour être efficace. Il est important de s'assurer d'une hypoglycémie suffisante, dans la mesure où l'absence de réponse peut très bien être due à une hypoglycémie insuffisante plus qu'à un déficit hypophysaire. En l'absence d'hypoglycémie, il faut administrer un bolus supplémentaire d'insuline. Le protocole de ce test et les réponses physiologiques obtenues sont indiqués sur la figure 7.7. Il peut être associé à un test par les hormones hypothalamiques de libération même si, comme nous l'avons mentionné, les résultats

Test combiné antéhypophysaire	
Protocole	
1. Patient à jeun depuis 12 h (toute la nuit), à peser 2. Placer et hépariner un cathéter intraveineux 3. Prélever et rejeter 1 ml de sang avant de recueillir chaque échantillon, hépariner le cathéter une fois le prélèvement réalisé	4. Après 30 min, réaliser le prélèvement sanguin de base et doser la glycémie, le cortisol (ou l'ACTH), la FSH, la LH, la TSH, la thyroxine libre, la GH et le rapport testostérone/estradiol 5. Administrer 200 µg de TRH, 100 µg de GnRH et 0,15 U/kg de poids corporel d'insuline 6. Prélever les échantillons sanguins selon le tableau suivant :

Temps (min)	Dosages				
	Glucose	Cortisol	FSH, LH	TSH	GH
0	*	*	*	*	*
15	*				
20			*	*	
30	*	*			*
45	*				
60	*	*	*	*	*
90	*	*			*
120	*	*			*

7. Répéter l'administration d'insuline à la 45e min si le patient ne présente pas d'hypoglycémie clinique (sueurs) ou biologique (glycémie < 2,2 mmol/l) et poursuivre les prélèvements en fonction

Réponses normales		
Cortisol	Augmentation Pic	> 200 nmol/l > 500 nmol/l (les mêmes critères s'appliquent si l'on utilise du glucagon)
GH	Pic	> 20 mU/l (après glucagon : 15 mU/l chez l'homme, 20 mU/l chez la femme)
FSH	Pic	> 1,5 fois le taux de base
LH	Pic	> 5 fois le taux de base
TSH	Augmentation	≥ 2 mU/l (personne âgée) ≥ 5 mU/l (jeune adulte)

Figure 7.7 Test combiné entéhypophysaire. Lorsqu'on suspecte un hypopituitarisme, la dose d'insuline est de 0,1 U/kg de poids corporel ; en cas de maladie de Cushing ou d'acromégalie, on applique une dose de 0,3 U/kg. Lorsqu'on utilise du glucagon (1 mg en intramusculaire) à la place de l'insuline, on recueille des échantillons sanguins pour les dosages de cortisol et de GH toutes les 30 minutes, de la 90e à la 240e minute après l'injection (les réponses de GH et de cortisol sont plus tardives que dans le protocole avec l'insuline). ACTH : hormone adrénocorticotrope ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; GH : hormone de croissance ; GnRH : hormone de libération des gonadotrophines ; LH : hormone lutéinisante : TRH : thyrolibérine ; TSH : hormone thyréostimulante.

de ces tests n'apportent que peu d'informations complémentaires.

On préfère parfois administrer l'insuline en perfusion intraveineuse continue. Le débit de perfusion est ajusté jusqu'au moment de l'hypoglycémie, où la perfusion est stoppée. Ce protocole est beaucoup plus fiable et sécurisant qu'une injection unique. Lorsque l'induction de l'hypoglycémie est contre-indiquée, on peut utiliser le glucagon au lieu de l'insuline pour stimuler la sécrétion de cortisol et de GH.

PATHOLOGIES DE L'ANTÉHYPOPHYSE

Hypopituitarisme (insuffisance antéhypophysaire)

L'hypopituitarisme, ou insuffisance antéhypophysaire, peut être la conséquence d'une affection hypothalamique ou hypophysaire (voir figure 7.8). Les tumeurs de l'hypophyse en sont les causes principales. Lorsqu'il s'agit de tumeurs sécrétantes, on observe souvent un syndrome clinique lié à la sécrétion hormonale excessive. L'hypopituitarisme partiel est plus fréquent que la perte totale de la fonction hypophysaire. Les manifestations inaugurales dépendent de plusieurs facteurs, dont l'étendue et la sévérité des déficits hormonaux ; l'âge est un facteur particulièrement important. La diminution de la sécrétion de GH est un signe précoce d'insuffisance hypophysaire, mais alors que ses conséquences peuvent être dramatiques chez l'enfant, elles sont moins évidentes chez l'adulte. En général, les sécrétions de GH et de gonadotrophines (la LH avant la FSH) sont affectées avant celle de l'ACTH. Il est très rare que l'hypothyroïdie soit une manifestation initiale d'insuffisance hypophysaire. Il peut y avoir un déficit isolé de certaines hormones antéhypophysaires, le plus souvent dans un contexte congénital. Dans la plupart des cas, il s'agit en fait d'une insuffisance de sécrétion de l'hormone de libération hypothalamique correspondante. La nécrose hémorragique d'un adénome pituitaire peut déterminer une insuffisance antéhypophysaire aiguë. Le début est brutal, avec des maux de tête, des signes de syndrome méningé, une altération du champ visuel et des troubles de la conscience. Il est urgent de mettre le patient sous remplissage intraveineux et sous hydrocortisone, avant d'intervenir chirurgicalement. Les principales étiologies et les signes cliniques d'hypopituitarisme sont mentionnés sur la figure 7.8.

En cas de suspicion d'hypofonctionnement antéhypophysaire, on utilise les tests d'exploration décrits page 122. Il peut y avoir, en association, un hypofonctionnement de la posthypophyse (déterminant un diabète insipide) ; l'exploration de cette affection est abordée pages 131–134. La survenue d'un diabète insipide est rare, sauf en présence de tumeurs hypophysaires importantes, mais s'observe parfois, souvent de façon transitoire, en postchirurgical. Même chez les patients dont la sécrétion de vasopressine (hormone antidiurétique [ADH]) est altérée, le diabète insipide est parfois inapparent lorsque la sécrétion d'ACTH est également affectée, car le cortisol, dont la sécrétion dépend de l'ACTH, est nécessaire à l'excrétion normale de l'eau.

Anorexie mentale

L'anorexie mentale, affection caractérisée par une privation alimentaire volontaire et un souci permanent de l'image corporelle, peut ressembler à un hypopituitarisme sur le plan clinique. L'aménorrhée, due à la diminution de sécrétion des gonadotrophines, est commune à ces deux affections. Toutefois, contrairement à l'insuffisance antéhypophysaire, on n'observe pas de perte de la pilosité axillaire et pubienne dans l'anorexie mentale, où il y a même parfois une pilosité supplémentaire (lanugo). La perte de poids est généralement beaucoup plus sévère dans l'anorexie mentale que dans l'hypopituitarisme. Les concentrations plasmatiques du cortisol et de la GH ont tendance à être élevées dans l'anorexie mentale.

Déficit en hormone de croissance (GH)

Le déficit en GH est une cause peu fréquente mais importante de retard de croissance. Les autres étiologies sont résumées au chapitre 21. Chez l'enfant normal, la GH plasmatique est parfois indétectable, ce qui signifie que, alors qu'un dosage aléatoire supérieur à 20 mU/l permet d'exclure un déficit significatif, l'observation, dans les mêmes conditions, d'une valeur abaissée n'a pas de valeur diagnostique.

Le déficit en GH est traité par injections régulières d'hormone de croissance biosynthétique. Comme on sait aujourd'hui que la plupart des cas de déficit isolé sont dus à un déficit en GHRH, celui-ci pourrait représenter une alternative thérapeutique dans le futur. Chez les adultes déficitaires, le traitement par GH améliore la composition corporelle. Certaines études ont également montré une amélioration de la densité minérale osseuse, du profil de risque cardiovasculaire et du bien-être psychologique, mais d'autres non. Le traitement par GH des adultes est recommandé seulement en cas de déficit sévère, et doit être arrêté s'il n'y a aucun des bénéfices attendus. L'efficacité du traitement est suivie au moyen de critères cliniques et du dosage plasmatique de l'IGF-1, dont la valeur ne doit pas excéder la limite supérieure de l'intervalle de référence, ajusté pour l'âge. L'utilisation de la GH en tant que promoteur de l'anabolisme chez les patients en état d'hypercatabolisme est en cours d'évaluation. Son utilisation dans un but d'augmentation de la masse musculaire, en dehors de tout contexte de déficit (par exemple dans l'haltérophilie), est considérée comme une pratique dopante préjudiciable pour la santé.

Tumeurs hypophysaires

Certaines tumeurs hypophysaires n'ont qu'un effet de compression, mais beaucoup sont souvent sécrétantes, avec une production endocrine importante. Il semble que même les tumeurs considérées comme non sécrétantes puissent sécréter de faibles quantités (non significatives sur le plan clinique) d'hormones glycoprotéiques hypophysaires, ou bien juste la sous-unité α. Les tumeurs non sécrétantes sont rencontrées le plus souvent après 60 ans. Concernant la nature des sécrétions

Hypopituitarisme

Causes

Tumeurs
Tumeurs hypophysaires :
- Adénomes
- Craniopharyngiomes

Tumeurs cérébrales :
- Primaires
- Secondaires

Causes diverses
Sarcoïdose
Histiocytose X
Hémochromatose

Affections hypothalamiques
Tumeurs
Perturbations fonctionnelles, comme l'anorexie mentale et le jeûne, déterminant un hypogonadisme hypogonadotrope réversible
Déficit isolé en GH et gonadotrophines dû à l'altération de la sécrétion des hormones de libération hypothalamiqes correspondantes

Atteintes vasculaires
Nécrose du post-partum (syndrome de Sheehan)
Nécrose ischémique, notamment tumorale
Hypotension sévère
Artérite temporale

Causes traumatiques

Causes infectieuses
Méningite, en particulier tuberculeuse
Syphilis

Causes iatrogènes
Chirurgie
Radiothérapie des tumeurs crâniennes
Traitement prolongé par les glucocorticoïdes ou les hormones thyroïdiennes, provoquant une suppression de l'ACTH et de la TSH, respectivement

Signes cliniques

Hormones	Manifestations du déficit	
Hormone de croissance	Enfant :	Retard de croissance
	Adulte :	Diminution de la force et de la masse musculaires Sensation de mal-être Ostéopénie Profil lipidique athérogène Accentuation de toute tendance à l'hypoglycémie
Prolactine	Insuffisance de lactation	
Gonadotrophines	Enfant :	Puberté différée
	Femme :	Oligoménorrhée, infertilité, atrophie mammaire et vulvovaginale
	Homme :	Impuissance, azoospermie, atrophie testiculaire
	Dans les deux sexes :	Diminution de la libido, dépilation, rides cutanées
ACTH	Perte de poids, faiblesse, hypotension, hypoglycémie et autres signes de déficit en glucocorticoïdes, en général début insidieux sauf en situation de stress ; diminution de la pigmentation cutanée ; perte de la pilosité pubienne et axillaire chez la femme	
TSH	Perte de poids, intolérance au froid, fatigue, etc.	
Vasopressine	Soif, polyurie	

Figure 7.8 Causes principales et signes cliniques d'hypopituitarisme. ACTH : hormone adrénocorticotrope ; GH : hormone de croissance ; TSH : hormone thyréostimulante.

hormonales par les tumeurs hypophysaires, l'ordre de fréquence est le suivant : prolactine (relativement fréquente) > GH > ACTH > gonadotrophines > TSH (très rare). Toute tumeur hypophysaire peut donner lieu à des signes cliniques de destruction du tissu hypophysaire normal, c'est-à-dire d'hypopituitarisme, et d'envahissement de l'espace intracrânien, comme les maux de tête, les vomissements et l'œdème papillaire. Il peut y avoir une altération du champ visuel en cas de compression chiasmatique et même parfois des pertes de la vue.

Dans le contexte des tumeurs hypophysaires, les dosages biochimiques sont importants pour évaluer la fonction hypophysaire. En revanche, la mise en évidence de la tumeur elle-même et de son étendue repose

Cas clinique 7.1

Un homme de 50 ans trébuche et tombe alors qu'il s'apprête à prendre le bus. Sa tête frappe le bord du trottoir et il est choqué pendant quelques secondes. On appelle une ambulance qui le conduit à l'hôpital voisin.

À l'examen, il n'y a pas de signes de dommages physiques, mais la radiographie du crâne montre un élargissement de la selle turcique. L'urgentiste interroge alors le patient de façon plus approfondie. Au cours des 12 mois précédents, celui-ci a perdu sa libido et n'éprouve pas le besoin de se raser aussi fréquemment qu'avant ; il a aussi remarqué un certain degré de perte de sa pilosité pubienne et axillaire. Il a souvent des vertiges quand il se lève le matin et, en dépit d'expositions fréquentes au soleil, il n'a pas acquis son bronzage estival habituel.

Bilan

Sérum :	Cortisol (9 h)	300 nmol/l
	GH	< 2 mU/l
	Thyroxine libre	12 pmol/l
	TSH	2 mU/l
	Testostérone	4 nmol/l
	LH	< 1,5 U/l
	FSH	< 1,0 U/l
	Prolactine	< 50 mU/l

Test combiné antéhypophysaire (glucagon, TRH et GnRH) :

Sérum :	Cortisol (maximum)	350 nmol/l à 180 min
	LH, FSH	Pas d'élévation au-dessus des valeurs basales
	GH	Pas d'élévation au-dessus de la valeur basale
	TSH	5 mU/l à 20 min ; 3 mU/l à 60 min

Commentaires

Les signes cliniques sont caractéristiques d'hypopituitarisme (figure 7.8) et les résultats du test confirment le diagnostic. Les concentrations de la GH, des gonadotrophines et de la prolactine sont toutes abaissées ; la cortisolémie est à la limite inférieure de l'intervalle de référence. Ces hormones répondent peu ou pas du tout à leurs stimuli spécifiques. La diminution de la testostérone est secondaire au manque de gonadotrophines. Considérant tous ces éléments, on n'a pas jugé nécessaire de réaliser un test au Synacthène®. La thyroxine libre sérique est proche de la limite inférieure de l'intervalle de référence ; si cette observation était liée à une insuffisance thyroïdienne débutante, la valeur de TSH serait plus élevée. Il y a une réponse de la TSH à la TRH, également dans la limite inférieure de la normale.

Le cortisol est administré immédiatement en thérapeutique de substitution, en association à la testostérone et à la thyroxine. Dans les heures qui suivent, le patient développe une polyurie et des signes de déplétion hydrique. Sa natrémie, basse à l'admission (128 mmol/l), s'élève jusqu'à 149 mmol/l. Un diabète insipide, dû à une atteinte de la sécrétion de vasopressine, peut être caché par un déficit concomitant en cortisol et révélé lorsque l'on commence la thérapeutique de substitution, comme dans ce cas.

On donne au patient de la vasopressine de synthèse, qui contrôle correctement la polyurie. Il subit subséquemment une intervention chirurgicale qui permet d'enlever avec succès un adénome chromophobe. Lors du suivi, il n'y a pas de signes de retour spontané à une fonction hypophysaire normale et le traitement de substitution est donc poursuivi.

sur les techniques d'imagerie. Une radiographie du crâne peut montrer une érosion osseuse ; le diagnostic repose généralement sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) plutôt que sur la tomodensitométrie (CT-scan). L'évaluation standard du champ visuel est essentielle.

Hypersécrétion d'hormone de croissance : acromégalie et gigantisme

L'acromégalie et le gigantisme sont généralement (95 % des cas) le résultat d'une sécrétion excessive de GH par une tumeur hypophysaire. L'acromégalie est une manifestation éventuelle de néoplasie endocrinienne multiple (NEM de type 1). Environ 5 % des cas sont la conséquence d'une sécrétion ectopique de GHRH (par exemple par une tumeur carcinoïde bronchique). L'hypersécrétion de GH détermine une croissance excessive des os et des parties molles des extrémités. Si elle survient avant la fusion des épiphyses, il y a une croissance des os longs qui conduit au gigantisme. Plus fréquemment, les tumeurs sécrétant de la GH se développent chez l'adulte, déterminant une acromégalie, avec hypertrophie des parties molles, des mains, des pieds, des mâchoires et des organes internes. Le taux de GH dans un prélèvement sanguin aléatoire est classiquement augmenté, mais en raison du caractère pulsatile de la sécrétion normale de GH, le diagnostic clinique doit être confirmé sur le plan biochimique par la démonstration d'une insuffisance de suppression de la GH en réponse à un test de tolérance orale au glucose. Chez les sujets normaux, la concentration plasmatique de la GH descend au-dessous de 2 mU/l durant ce protocole. Dans l'acromégalie et le gigantisme, la GH échappe à la suppression normale et on peut même parfois observer une

Cas clinique 7.2

Un enfant âgé de 10 ans est adressé en consultation hospitalière pour exploration d'une petite taille. Il a toujours été petit, mais ses parents commencent à s'inquiéter car son frère âgé de 7 ans le dépasse déjà en taille. Il a été mesuré 2 ans auparavant et n'a grandi que de 3 cm depuis. L'examen clinique est sans particularité, hormis sa petite taille. L'histoire du patient et des tests appropriés ont permis d'éliminer de nombreuses causes de retard de croissance (voir p. 351).

Bilan

GH sérique : 4 mU/l (après un exercice physique intense)
4 mU/l (au cours d'un test d'hypoglycémie insulinique, avec une hypoglycémie suffisante)

Commentaires

Le diagnostic de déficit en GH repose sur la démonstration d'un ralentissement de la vitesse de croissance et de concentrations plasmatiques de GH subnormales. Ces deux signes sont présents dans ce cas. Si la concentration plasmatique de la GH est normale (> 20 mU/l), après un exercice ou dans un échantillon obtenu pendant le sommeil de l'enfant, il n'y a alors pas besoin de réaliser le test d'hypoglycémie insulinique, plus vulnérant et dangereux. L'exercice doit être réalisé selon un protocole standardisé afin de s'assurer que le stimulus de sécrétion de la GH est suffisant. Dans ce cas, la réponse est subnormale et on réalise le test d'hypoglycémie insulinique en confirmation ; la réponse est encore subnormale.

Une chute de la glycémie suffit à stimuler la sécrétion de GH chez les individus normaux, mais il est conseillé de s'assurer d'une hypoglycémie avérée (glycémie < 2,2 mmol/l) pour obtenir un stimulus approprié. Les stéroïdes sexuels interviennent dans l'amplitude de la réponse. Une réponse douteuse chez un enfant présentant un retard pubertaire nécessite de refaire le test après sensibilisation par les stéroïdes sexuels.

Chez ce garçon, il n'y a pas d'autre évidence d'hypofonctionnement hypophysaire ni de lésion hypophysaire. Un diagnostic de déficit idiopathique en GH est posé. Il commence donc un traitement par GH de synthèse et grandit par la suite à une vitesse normale, même s'il reste toujours plus petit que ses copains. Classiquement, le traitement par la GH ne permet pas de regagner tous les centimètres perdus.

augmentation de la concentration. La réponse du glucose peut indiquer une diminution de la tolérance au glucose (environ 25 % des patients) ou, moins fréquemment (10 %), un diabète sucré.

Chez de nombreux acromégales, la TRH provoque une augmentation de la sécrétion de GH ; l'origine comme la signification de ce phénomène ne sont pas très claires. Les concentrations plasmatiques de l'IGF-1 sont élevées chez les acromégales : les dosages d'IGF-1 contribuent à l'analyse des cas douteux, et servent à suivre la réponse des patients au traitement ; ils sont beaucoup moins fluctuants que ceux de GH.

Les manifestations cliniques d'une hypersécrétion de GH sont liées à la fois aux propriétés somatiques et métaboliques de l'hormone (figure 7.9). De plus, il y a souvent des manifestations dues à la présence de la tumeur hypophysaire. L'hyperprolactinémie, due à l'interférence avec l'inhibition normale de la sécrétion de prolactine ou (moins fréquemment) à la sécrétion par la tumeur elle-même, survient chez 30 % des patients acromégales, et la sécrétion d'autres hormones hypophysaires peut être également affectée.

Le traitement de l'acromégalie et du gigantisme vise à réduire l'hypersécrétion de GH, à prévenir ou à traiter les déficits d'autres hormones hypophysaires et à prévenir l'atteinte des structures environnantes, en particulier des nerfs optiques, par la tumeur. En pratique, il est souvent difficile d'atteindre tous ces objectifs. Les principaux modes de traitement sont la chirurgie, l'irradiation externe ou la prise en charge médicamenteuse. La résection transsphénoïdale de la tumeur hypophysaire est le traitement de choix dans la majorité des cas. De temps en temps, avec des tumeurs de grande taille à extension suprasellaire, l'utilisation d'une voie endocrânienne ou sous-frontale s'avère nécessaire. Si la sécrétion excessive de GH perdure, une irradiation externe ou, plus fréquemment, un traitement pharmacologique peuvent être utilisés. Les médicaments les plus efficaces sont l'octréotide et le lanréotide, analogues à longue durée d'action de la somatostatine. Les agonistes dopaminergiques (par exemple bromocriptine, cabergoline), qui stimulent la sécrétion de GH chez les sujets normaux mais l'inhibent chez de nombreux acromégales, sont aussi utilisés. Un antagoniste du récepteur de la GH (pegvisomant) a été proposé récemment.

Lorsqu'il y a un hypopituitarisme associé, la thérapeutique de substitution est à base de cortisol, de stéroïdes sexuels (ou de gonadotrophines), de thyroxine et de vasopressine, seuls ou en association, selon les besoins. Tous les patients atteints de gigantisme ou d'acromégalie

Signes cliniques d'hypersécrétion de l'hormone de croissance		
Somatiques	**Métaboliques**	**Effets locaux de la tumeur**
Augmentation de la croissance :	Concentration plasmatique	Céphalées
Peau, tissus sous-cutanés	de GH élevée, non suppressible	
Crâne et mâchoires		Troubles du champ visuel
Mains, pieds	Intolérance au glucose	
Os longs, avant fusion des épiphyses	Diabète sucré avéré	Hypopituitarisme
Compressions nerveuses (notamment syndrome du canal carpien)	Hypercalcémie, hyperphosphatémie	Diabète insipide
Transpiration excessive, peau grasse, acne		
Goitre		
Cardiomégalie, hypertension		
Augmentation du risque de cancer du côlon		

Figure 7.9 Signes cliniques d'une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH). Des manifestations d'hyperprolactinémie (dues à la co-sécrétion de l'hormone ou à la diminution de l'inhibition dopaminergique de la sécrétion de prolactine) peuvent être également associées.

Cas clinique 7.3

Un homme âgé de 40 ans consulte son médecin généraliste pour un problème d'impuissance. Il est également gêné par une transpiration excessive en dehors de tout contexte d'effort. Son épouse a remarqué un durcissement de ses traits, et il a été obligé récemment d'acheter une nouvelle paire de chaussures d'une pointure plus grande, parce qu'il se sentait à l'étroit dans les précédentes. Le médecin généraliste lui trouve une hypertension modérée et des traces de glycosurie ; il adresse le patient à un service d'endocrinologie pour une suspicion d'acromégalie.

Bilan

Test de tolérance orale au glucose :

Glycémie	(basale)	8,5 mmol/l
	(2 h)	11,5 mmol/l
GH sérique	(basale)	22 mU/l
	(minimale)	20 mU/l
Sérum (9 h) :	Prolactine	800 mU/l
	Testostérone	11 nmol/l
	LH	2,0 U/l
	FSH	1,5 U/l
	T4 libre	16 pmol/l
	TSH	0,8 mU/l
	Cortisol	400 nmol/l
	Cortisol (30 min après Synacthène®)	700 nmol/l

Champ visuel : hémianopsie bitemporale partielle

Radiographie du crâne : élargissement de la selle turcique avec hypertrophie des clinoïdes antérieures

Tomodensitométrie (CT-scan) hypophysaire : tumeur hypophysaire avec extension suprasellaire

Commentaires

Le diagnostic clinique est confirmé par la concentration basale de GH élevée, non suppressible par le glucose. Le test de tolérance au glucose indique un diabète : on retrouve une anomalie de la tolérance au glucose dans 35 % des cas d'acromégalie.

Le taux basal de prolactine est élevé ; la testostérone est à la limite inférieure de la normale, suite à la diminution de sécrétion des gonadotrophines (les gonadotrophines seraient élevées dans une insuffisance testiculaire primaire). Les axes hypophyso-thyroïdien et hypophyso-surrénalien semblent normaux.

La présence d'une tumeur est confirmée par l'aspect radiographique ; le chiasma optique est juste au-dessus de l'hypophyse et sa compression détermine une altération du champ visuel, classiquement une hémi- ou une quadrantanopsie bitemporale, voire une cécité complète.

font l'objet d'un suivi régulier et sont réévalués périodiquement, à la recherche de récidives ou de degrés de perte supplémentaire de la fonction hypophysaire.

Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est une anomalie endocrinienne fréquente. C'est une cause importante d'infertilité, aussi bien chez l'homme que chez la femme, d'impuissance chez l'homme et d'irrégularité du cycle menstruel chez la femme. Ces effets semblent être dus à l'inhibition de la pulsatilité du GnRH par la prolactine. Les causes et les signes cliniques de l'hyperprolactinémie sont résumés sur la figure 7.10. Il peut y avoir aussi des manifestations liées à l'étiologie de l'hyperprolactinémie. Ces étiologies incluent divers médicaments, qui bloquent les récepteurs dopaminergiques hypophysaires ou abaissent le taux de

Hyperprolactinémie

Causes

Physiologiques
Stress, sommeil, grossesse, allaitement

Iatrogènes
Antagonistes des récepteurs dopaminergiques, par exemple phénothiazines, halopéridol
Agents antihypertenseurs, par exemple méthyldopa, réserpine
Autres, par exemple estrogènes, TRH

Atteintes hypophysaires
Tumeurs sécrétant de la prolactine (prolactinomes)
Tumeurs bloquant l'inhibition dopaminergique de la sécrétion de prolactine
Section de la tige pituitaire et chirurgie

Autres
Hypothyroïdie
Sécrétion ectopique
Insuffisance rénale chronique

Signes cliniques

Chez la femme
Oligoménorrhée, aménorrhée
Infertilité
Galactorrhée

Chez l'homme
Impuissance
Infertilité
Gynécomastie

Figure 7.10 Causes et signes cliniques d'hyperprolactinémie. TRH : thyrolibérine.

dopamine cérébrale, en plus des tumeurs hypophysaires (prolactinomes) et des lésions hypophysaires qui interfèrent avec l'inhibition normale de la sécrétion de prolactine. Les prolactinomes sont le plus souvent des tumeurs de petite taille (microadénomes, < 10 mm de diamètre) mais on peut aussi observer des tumeurs plus importantes (macroadénomes) qui détruisent progressivement la selle turcique et s'étendent au-delà. Globalement, les prolactinomes sont plus fréquents chez la femme mais les hommes atteints développent plus volontiers un macroadénome.

La prolactine est sécrétée en réponse au stress et à la TRH, et ses concentrations plasmatiques dépendent aussi du statut estrogénique. Il est donc difficile de définir la limite supérieure de l'intervalle de référence. Une élévation modérée des taux de prolactine chez une femme correctement réglée n'a pas beaucoup de signification. En cas de microadénome, les concentrations plasmatiques de prolactine sont généralement inférieures à 5 000 mU/l. Les tumeurs sécrétantes, de plus de 10 mm de diamètre, sont plus souvent associées à des taux supérieurs à 5 000 mU/l. Dans les cas de tumeurs hypophysaires importantes, des concentrations plus faibles sont classiquement le résultat de l'interruption de la délivrance de la dopamine à l'hypophyse. Parce que les tumeurs sécrétant de la prolactine répondent souvent rapidement au traitement médicamenteux, le dosage de la prolactine peut être demandé en urgence chez un patient présentant une tumeur hypophysaire volumineuse, associée à une altération du champ visuel.

Les médicaments, l'hypothyroïdie et, chez les femmes en aménorrhée, la grossesse, font l'objet d'un diagnostic d'exclusion. Des concentrations apparemment élevées de l'hormone (jusqu'à 5 000 mU/l) sont parfois dues à une macroprolactine – un complexe de la prolactine avec une immunoglobuline qui interfère avec les immunodosages, mais n'entraîne pas de manifestation clinique d'hyperprolactinémie.

De nombreux tests dynamiques ont été proposés pour le diagnostic des tumeurs sécrétantes. Le plus courant repose sur la réponse de la prolactine à la TRH, qui est diminuée dans la plupart des cas de prolactinome. Cependant, cette réponse n'est ni suffisamment consistante ni suffisamment spécifique, de sorte que le test à la TRH ou les autres tests dynamiques n'ont pas de valeur établie dans le diagnostic des prolactinomes. Si on diagnostique une tumeur, il faut rechercher un déficit sécrétoire des autres hormones hypophysaires. En cas de tumeurs de petite taille, les autres fonctions hypophysaires sont généralement normales. L'évaluation du champ visuel est impérative chez les patients présentant un prolactinome.

La majorité des patients présentant des tumeurs sécrétantes de petite taille répondent bien au traitement par agoniste dopaminergique (par exemple cabergoline ou bromocriptine). La prolactinémie revient généralement à la normale et de nombreuses femmes retrouvent leur fertilité. Un traitement à long terme est généralement nécessaire même si, chez certains patients, l'hyperprolactinémie ne ressurgit pas à l'arrêt du traitement. Les patients non répondeurs ou qui ne supportent pas le traitement sont traités par chirurgie transsphénoïdale. Le traitement médicamenteux réduit la sécrétion de prolactine et entraîne une régression de la tumeur dans la majorité des cas de macroprolactinomes. La chirurgie est parfois nécessaire mais tend à être moins efficace que dans les cas de tumeurs de petite taille. L'irradiation externe peut être aussi parfois utilisée.

Maladie de Cushing

La maladie de Cushing, dans laquelle l'augmentation de sécrétion du cortisol par la corticosurrénale est secondaire à l'augmentation de sécrétion de l'ACTH par l'hypophyse antérieure, est abordée au chapitre 8. Les patients traités pour une maladie de Cushing par surrénalectomie seule peuvent développer ultérieurement une hyperpigmentation et des manifestations cliniques de tumeur hypophysaire (syndrome de Nelson). La pig-

mentation est due à l'action mélano-stimulante de l'ACTH et de ses précurseurs. Le syndrome de Nelson est peu fréquent chez les patients traités par chirurgie ou irradiation hypophysaire en plus de la surrénalectomie.

Autres affections liées à des tumeurs hypophysaires

Les tumeurs sécrétant de la TSH ou des gonadotrophines sont rares. De temps en temps, des tumeurs sécrétant de la TSH se développent chez des patients présentant une hypothyroïdie non traitée au long cours, mais elles régressent à la mise en place du traitement de substitution. Environ 30 % des tumeurs hypophysaires, généralement des adénomes chromophobes, sont non sécrétantes. Elles sont révélées parfois par des signes d'hypopituitarisme ou par leur présence physique, et sont aussi diagnostiquées occasionnellement par une radiographie du crâne prescrite pour un autre motif.

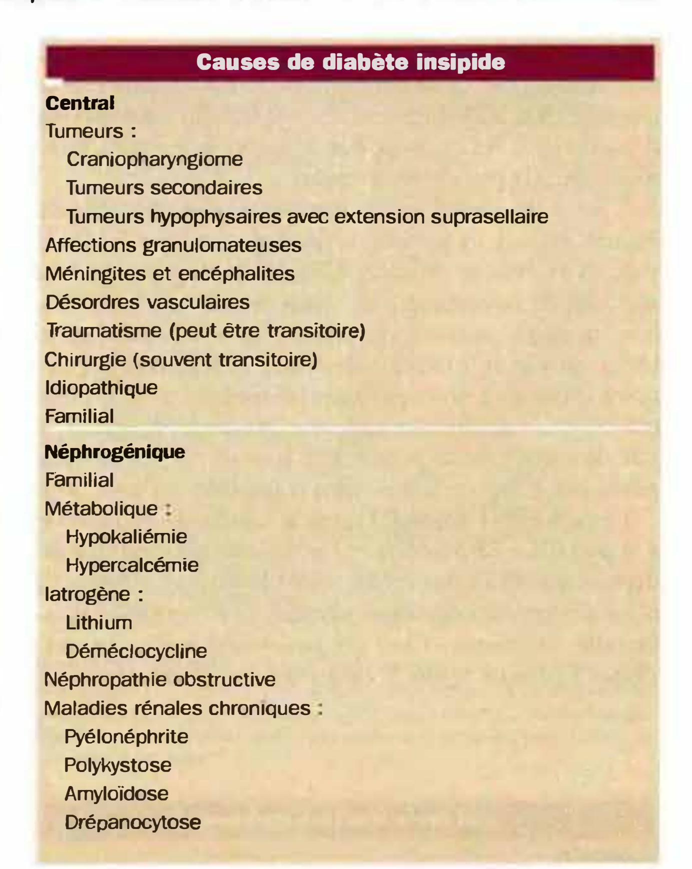
Même les tumeurs apparemment non sécrétantes peuvent sécréter des petites quantités d'hormones, sans signification sur le plan clinique. Certaines sécrètent seulement la sous-unité α des hormones glycoprotéiques et le dosage plasmatique de celle-ci permet, dans certains cas, d'évaluer les chances de succès du traitement.

HORMONES POSTHYPOPHYSAIRES

L'hypophyse postérieure sécrète deux hormones : la vasopressine (ADH) et l'ocytocine. Ces hormones sont synthétisées dans l'hypothalamus et passent par migration axonale dans l'hypophyse postérieure, d'où elles sont libérées dans la circulation. L'ocytocine est impliquée dans le contrôle de la contractilité utérine et dans l'éjection du lait à partir des canaux galactophores. Les anomalies de sa sécrétion sont probablement rares et sans véritable incidence clinique. En revanche, la vasopressine est essentielle à la vie et les anomalies de sa sécrétion sont bien identifiées.

Vasopressine ou hormone antidiurétique

La vasopressine joue un rôle essentiel dans le contrôle de la tonicité du liquide extracellulaire, et donc indirectement du liquide intracellulaire, et de l'équilibre hydrique. Une sécrétion excessive entraîne une hyponatrémie de dilution, avec un risque d'intoxication par l'eau ; une diminution de sa sécrétion se traduit par un diabète insipide, affection caractérisée par une excrétion d'eau non contrôlée avec une tendance à la déshydratation sévère. Les syndromes de sécrétion excessive de vasopressine sont abordés page 26 ; ils se rencontrent souvent dans des affections qui ne concernent pas directement l'hypophyse. Le diabète insipide, à l'opposé, est généralement dû à une pathologie hypophysaire ou hypothalamique (diabète insipide central [DIC]) (figure 7.11), sans oublier la possibilité d'une absence de réponse des reins à la vasopressine (diabète insipide néphrogénique [DIN]), en raison d'un défaut du récepteur de la vasopressine ou de la transduction du signal, ou bien d'une hypertonicité médullaire inappropriée.


Causes de diabète insipide

Central
Tumeurs :
- Craniopharyngiome
- Tumeurs secondaires
- Tumeurs hypophysaires avec extension suprasellaire

Affections granulomateuses
Méningites et encéphalites
Désordres vasculaires
Traumatisme (peut être transitoire)
Chirurgie (souvent transitoire)
Idiopathique
Familial

Néphrogénique
Familial
Métabolique :
- Hypokaliémie
- Hypercalcémie

Iatrogène :
- Lithium
- Déméclocycline

Néphropathie obstructive
Maladies rénales chroniques :
- Pyélonéphrite
- Polykystose
- Amyloïdose
- Drépanocytose

Figure 7.11 Causes de diabète insipide.

Dans le diabète insipide, l'absence de vasopressine (ou la résistance à ses actions) détermine polyurie (classiquement > 3 l urine/24 h) et soif. Sauf si le centre hypothalamique de la soif est également altéré, la soif conduit à une augmentation de la consommation liquidienne (polydipsie). Le diagnostic différentiel porte sur toutes les autres affections caractérisées par l'association polyurie–polydipsie, par exemple le diabète sucré, l'insuffisance rénale chronique, l'hypercalcémie et l'hypokaliémie. Des examens simples permettent d'éliminer ces possibilités. Les enfants présentant un diabète insipide peuvent avoir une énurésie.

Un désir compulsif de boire (polydipsie primaire ou potomanie) provoque aussi une polyurie. Toutefois, dans ce cas, la polyurie est secondaire à la prise liquidienne, alors que dans le diabète insipide c'est le contraire : la polydipsie est une réponse à la polyurie. Dans ces deux situations, l'urine est diluée. Une osmolalité urinaire sur un recueil aléatoire supérieure à 750 mosmol/kg permet d'exclure un diabète insipide. L'osmolalité plasmatique

et la natrémie sont généralement normales dans ces deux cas, même si elles sont parfois à la limite supérieure de la normale dans le diabète insipide (et franchement élevées si les patients ne peuvent pas boire) et à la limite inférieure dans la polydipsie primaire.

S'il y a un doute sur le diagnostic, il est possible de réaliser un test de restriction hydrique (figure 7.12). Il s'agit d'un moyen efficace d'évaluer biologiquement la sécrétion de vasopressine. Les patients présentant un diabète insipide peuvent développer une déshydratation sévère en cas de privation hydrique ; ils peuvent également chercher à boire par tous les moyens. Il faut donc exercer une surveillance attentive pendant l'épreuve ; le test doit être réalisé pendant la journée, et il n'est pas nécessaire d'inclure la nuit dans la période de restriction.

Chez un sujet normal, l'urine se concentre en réponse à la privation liquidienne et l'osmolalité plasmatique ne dépasse pas 295 mosmol/kg. Dans le diabète insipide, il n'y a pas de concentration urinaire et l'osmolalité plasmatique augmente. Chez les patients qui sont en surcharge hydrique avant le début du test, l'urine peut ne pas se concentrer ; l'osmolalité plasmatique est généralement basse et demeure ainsi car la sécrétion de vasopressine est stimulée seulement au-delà d'une valeur de 285 mosmol/kg. Les urines se concentrent donc seulement si l'osmolalité plasmatique dépasse ce seuil.

Test de restriction hydrique

Protocole

Prise d'eau permise la nuit précédant le test ; donner le matin un petit-déjeuner léger sans prise liquidienne ; interdiction de fumer

Peser le patient

Ne permettre aucune prise liquidienne pendant 8 h ; surveiller le patient pendant toute cette période

Toutes les 2 h :

- Peser le patient (arrêter le test si la perte de poids est > 5 % du poids initial*)
- Sur chaque échantillon urinaire : mesurer le volume urinaire et l'osmolalité
- Mesurer l'osmolalité plasmatique (arrêter le test si l'osmolalité est > 300 mosmol/kg*)

Après 8 h le patient est autorisé à boire (pas plus de 2 fois le volume urinaire éliminé pendant la période de restriction, afin d'éviter une hyponatrémie aiguë) et injecter 2 μg de desmopressine en intramusculaire

Mesurer l'osmolalité urinaire toutes les 4 h pendant les 16 h suivantes

* Valeur cible pour le diagnostic de diabète insipide ; autoriser le patient à boire et commencer la deuxième partie du test (injection de desmopressine)

Interprétation des résultats : voir figure 7.15

Figure 7.12 Test de restriction hydrique. La première période de 8 h évalue la capacité de concentration des urines et permet donc de différencier le diabète insipide de la polydipsie primaire. La période qui suit l'administration de desmopressine teste la capacité du rein de répondre à la vasopressine et permet donc de différencier l'origine centrale ou néphrogénique du diabète insipide. Les résultats de ce test ne sont pas toujours univoques, et induisent parfois des explorations complémentaires.

Cas clinique 7.4

Une femme d'une cinquantaine d'années, ayant subi une mastectomie et une radiothérapie locale pour un carcinome mammaire 2 ans auparavant, se rend à sa visite de contrôle habituelle. Il n'y a pas de signes de récidive mais elle se plaint d'avoir de plus en plus soif depuis quelques mois et d'éliminer de grandes quantités d'urine. La sensation de soif est intolérable si elle ne peut pas boire au bout de quelques heures et son sommeil est perturbé par la nécessité de se lever pour aller aux toilettes et boire. Il n'y a pas de glycosurie ; la créatinine, le potassium et le calcium sériques sont tous normaux. Elle est hospitalisée pour examens complémentaires.

Bilan

Prélèvement aléatoire :	Osmolalité plasmatique	295 mosmol/kg
	Sodium plasmatique	144 mmol/l
Osmolalité urinaire		90 mosmol/kg

Test de restriction hydrique : après 6 h de restriction hydrique, son poids passe de 60 kg à 57 kg ; le test est alors interrompu.

À la fin du test :	Osmolalité plasmatique	307 mosmol/kg
	Osmolalité urinaire	220 mosmol/kg

Elle est autorisée à boire et on lui injecte une dose de desmopressine. Par la suite, son osmolalité urinaire s'élève à 810 mosmol/kg.

Commentaires

L'histoire de soif intolérable associée à une augmentation modérée de l'osmolalité plasmatique et à une dilution de l'urine est très suggestive de diabète insipide, et ce diagnostic est confirmé par l'incapacité de retenir l'eau et de concentrer l'urine lors du test de restriction hydrique. La patiente répond à la desmopressine, ce qui indique qu'un déficit de la vasopressine, plutôt qu'une insensibilité rénale à cette hormone, est à l'origine de ses symptômes. La patiente est traitée avec succès par administration régulière de desmopressine et les symptômes disparaissent. La radiographie du crâne est normale mais la tomodensitométrie révèle une petite lésion dans la région de l'hypothalamus. La patiente décède un an plus tard, avec de multiples métastases cérébrales de son cancer du sein.

À la fin de la période de 8 h, le patient est autorisé à boire de l'eau et on lui injecte de la 1-désamino-D-arginine-vasopressine (desmopressine), un analogue de synthèse de la vasopressine. Dans le DIC, l'urine se concentre ; dans le DIN, elle reste diluée. Si le test de restriction hydrique est réalisé chez un patient présentant une atteinte de l'antéhypophyse, il faut penser à un apport de cortisol approprié.

Lorsque les résultats du test de restriction hydrique sont douteux, on peut évaluer la réponse de la vasopressine plasmatique à une perfusion salée hypertonique. La réponse est normale en cas de DIN ou de polydipsie primaire, mais diminuée en cas de DIC (figure 7.13). Les deux affections précédentes peuvent être différenciées en mettant en relation la concentration plasmatique de la vasopressine à l'osmolalité urinaire après la période de restriction hydrique (figure 7.14). Dans le DIN, la vasopressine plasmatique est beaucoup plus élevée que la normale. Comme le dosage de vasopressine est complexe et pas toujours disponible, on peut alternativement réaliser un essai thérapeutique par la desmopressine. On observe une amélioration dans le DIC, aucun effet dans le DIN et une accentuation de l'hyponatrémie dans la polydipsie primaire. Un algorithme d'exploration des polyuries est proposé sur la figure 7.15.

Environ 5 % des cas de DIC sont familiaux, avec une transmission autosomique dominante. Il y a deux formes héréditaires de DIN. Dans la forme récessive liée à l'X, le récepteur de la vasopressine n'est pas fonctionnel. Dans la forme (très rare) autosomique récessive, il y a un défaut de synthèse de l'aquaporine-2 (canal protéique de l'eau).

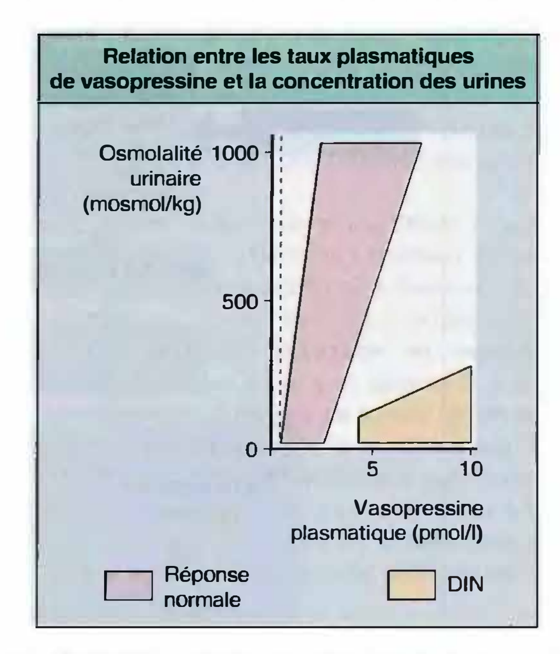


Figure 7.14 Relation entre les taux plasmatiques de vasopressine et la concentration des urines durant la restriction hydrique. Dans le diabète insipide néphrogénique (DIN), les concentrations plasmatiques de vasopressine sont anormalement élevées par rapport à l'osmolalité urinaire.

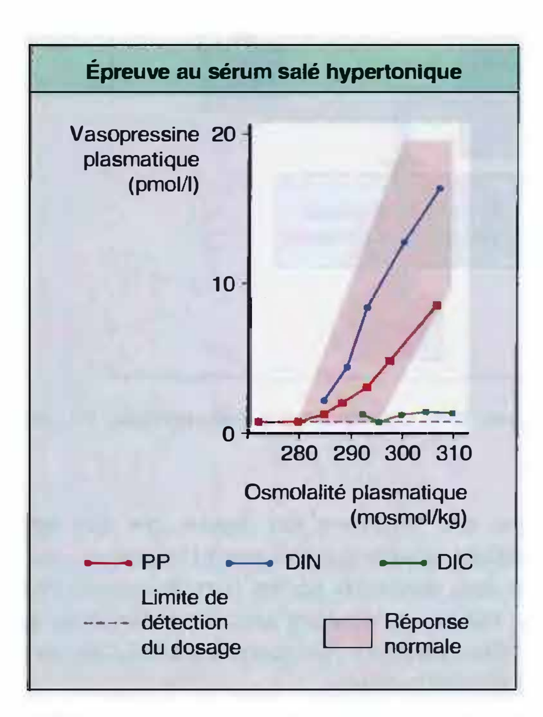


Figure 7.13 Épreuve au sérum salé hypertonique. Les réponses caractéristiques à une perfusion intraveineuse de sérum salé à 5 % sont données pour les patients présentant un diabète insipide néphrogénique (DIN), un diabète insipide central (DIC) et une polydipsie primaire (PP).

Prise en charge du diabète insipide

Les patients doivent toujours avoir la possibilité de s'hydrater et, toutes les fois où cela est possible, il faut traiter la cause sous-jacente. Le diabète insipide central est classiquement traité par desmopressine, par voie orale ou sous forme de spray nasal. Si la polyurie est modérée (c'est-à-dire si le volume urinaire est inférieur à 4 l/24 h), il n'y a pas nécessairement besoin d'un traitement spécifique. Les patients sont éduqués à régler les entrées par rapport aux sorties, afin d'éviter l'intoxication par l'eau. C'est un problème particulièrement préoccupant si la sensation de soif est altérée.

Les patients atteints de DIN, qui ne répondent pas à la vasopressine, doivent veiller à maintenir une prise d'eau suffisante pour éviter la déshydratation. Une hydronéphrose et une urétérhydrose secondaires à une distension de la vessie peuvent survenir et conduire à une insuffisance rénale. Les diurétiques thiazidiques, qui induisent une déplétion sodée modérée, sont efficaces pour diminuer la diurèse. L'administration de suppléments potassiques ou l'utilisation concomitante de diurétiques épargnants potassiques peuvent être nécessaires pour prévenir l'hypokaliémie.

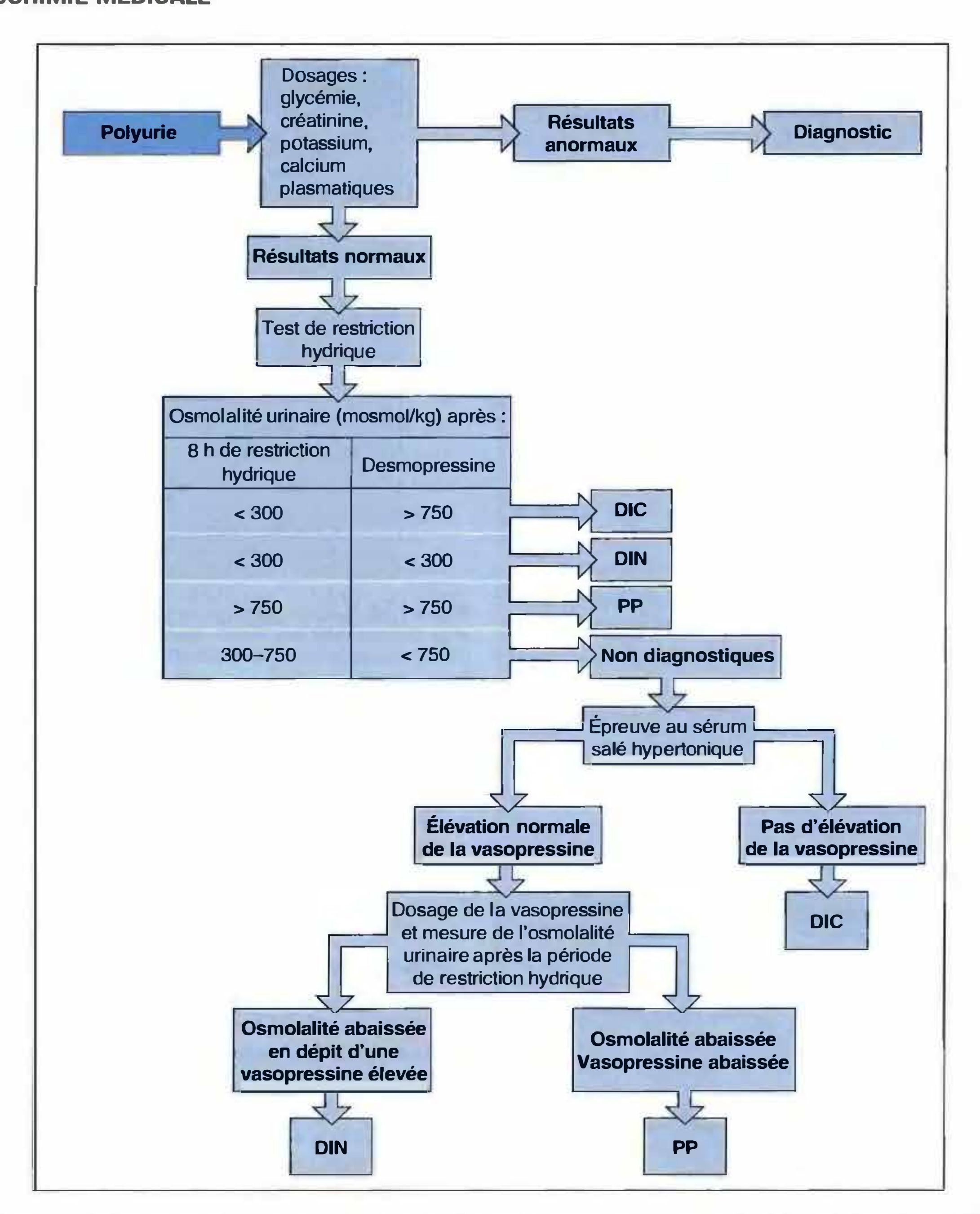


Figure 7.15 Algorithme d'exploration des polyuries. DIC : diabète insipide central ; DIN : diabète insipide néphrogénique, PP : polydipsie primaire.

Résumé

- L'**hypophyse antérieure** sécrète l'**hormone de croissance** (GH) et la **prolactine**, ainsi que les hormones trophiques qui contrôlent l'activité des gonades (LH et FSH : **hormone lutéinisante** et **hormone folliculo-stimulante**), de la thyroïde (TSH : **hormone thyréostimulante ou thyrotropine**) et de la corticosurrénale (ACTH : **hormone adrénocorticotrope ou corticotrophine**). La sécrétion de toutes ces hormones est régulée par des **hormones hypothalamiques**, qui atteignent l'hypophyse par le système des vaisseaux portes. Les hormones trophiques sont également régulées par des mécanismes de rétrocontrôle impliquant les hormones produites par les différents tissus cibles.
- L'**insuffisance antéhypophysaire** (hypopituitarisme) résulte d'une production inappropriée d'une ou de plusieurs hormones ; les manifestations cliniques sont fonction de l'étendue du déficit. L'hypopituitarisme peut être la

conséquence d'une pathologie affectant l'hypophyse elle-même ou bien être secondaire à une affection hypothalamique, avec une insuffisance de production des hormones hypothalamiques. L'exploration d'une insuffisance antéhypophysaire repose sur les dosages des hormones hypophysaires dans les conditions basales et au cours de différents tests de stimulation.

- Les **tumeurs hypophysaires** peuvent entraîner un hypopituitarisme par destruction du tissu hypophysaire normal, mais peuvent aussi être de nature sécrétante et déterminer différents syndromes en relation avec cette sécrétion hormonale excessive. Les tumeurs hypophysaires produisant de la prolactine, de la GH et de l'ACTH sont bien connues, mais la sécrétion des gonadotrophines ou de la TSH est plus rare. En plus de leurs effets endocriniens, les tumeurs sécrétantes et non sécrétantes peuvent donner lieu à des signes cliniques caractéristiques de l'envahissement de l'espace intracrânien.
- L'**hypophyse postérieure** sécrète la **vasopressine** et l'**ocytocine**. Les deux sont synthétisées par l'hypothalamus et atteignent l'hypophyse postérieure par migration axonale. De ce fait, l'atteinte de l'hypophyse postérieure détermine parfois seulement une insuffisance temporaire de sécrétion hormonale. L'ocytocine stimule la contraction de l'utérus pendant le travail mais n'apparaît pas comme une hormone essentielle.
- La **vasopressine,** ou hormone antidiurétique, joue un rôle déterminant dans le contrôle de l'excrétion de l'eau en modulant la perméabilité des tubes collecteurs à l'eau en réponse aux variations de l'osmolalité du liquide extracellulaire. **Une sécrétion excessive de vasopressine entraîne une rétention d'eau** avec hyponatrémie de dilution. **Une sécrétion déficitaire se traduit par un diabète insipide**, avec une perte rénale incontrôlée d'eau. Le diabète insipide peut être dû également à une insensibilité rénale à la vasopressine ; on peut différencier les deux formes de diabète insipide, ainsi que la potomanie, par un test de restriction hydrique ou une perfusion de sérum salé hypertonique.

Chapitre 8

GLANDES SURRÉNALES

INTRODUCTION

Les glandes surrénales présentent deux parties distinctes sur le plan fonctionnel : le cortex et la médullaire. Le cortex surrénalien a une importance vitale ; il produit trois classes d'hormones stéroïdiennes : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et les androgènes. La médullaire, qui fait partie intégrante du système nerveux sympathique, n'est pas essentielle à la vie et son importance en pathologie est liée principalement à la survenue de quelques rares tumeurs sécrétant des catécholamines.

Les glucocorticoïdes, dont le représentant le plus important est le cortisol, sont sécrétés en réponse à l'hormone adrénocorticotrope ou corticotrophine (ACTH), qui est elle-même sécrétée par l'hypophyse en réponse à l'hormone hypothalamique de libération de l'hormone adrénocorticotrope ou corticolibérine (CRH). Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ACTH. Les glucocorticoïdes ont de nombreuses fonctions physiologiques (figure 8.1) et sont particulièrement importants dans l'adaptation de l'organisme au stress.

Fonctions des glucocorticoïdes

Augmentation du catabolisme protéique
Augmentation de la synthèse hépatique du glycogène
Augmentation de la néoglucogenèse hépatique
Inhibition de la sécrétion d'ACTH (mécanismes de rétrocontrôle négatif)
Augmentation de la sensibilité vasculaire à la noradrénaline, d'où rôle dans le maintien de la pression sanguine
Action permissive sur l'excrétion de l'eau ; nécessaire à l'initiation de la diurèse en réponse à une charge hydrique

Figure 8.1 Principales fonctions physiologiques des glucocorticoïdes.

L'hormone minéralocorticoïde la plus importante est l'aldostérone. Celle-ci est sécrétée en réponse à l'angiotensine II, qui résulte de l'activation du système rénine–angiotensine sous l'influence d'une diminution du flux sanguin rénal ou d'autres indicateurs de diminution du volume du liquide extracellulaire (LEC) (figure 8.2). La sécrétion d'aldostérone est également stimulée directement par l'hyperkaliémie. L'action principale de l'aldostérone est la stimulation de la réabsorption rénale du sodium au niveau des tubes contournés distaux, en échange de potassium et d'ions hydrogène ; elle joue donc un rôle central dans la régulation de la volémie. L'ACTH n'a pas de rôle physiologique majeur dans la sécrétion de l'aldostérone. Une injection unique d'ACTH augmente la concentration plasmatique de l'aldostérone, mais une perfusion ne détermine pas d'augmentation en plateau. Curieusement, la sécrétion d'aldostérone par les tumeurs surrénaliennes est affectée par l'ACTH (voir p. 149).

Le cortex surrénalien est aussi une source d'androgènes, comprenant la déhydroépiandrostérone (DHEA), le sulfate de DHEA (SDHEA) et l'androstènedione. Les conséquences cliniques d'un excès d'androgènes surrénaliens sont parfois les signes prédominants d'un désordre surrénalien chez la femme.

BIOSYNTHÈSE DES STÉROÏDES SURRÉNALIENS

Les hormones sécrétées par le cortex surrénalien sont synthétisées à partir du cholestérol, selon une séquence de réactions catalysées par des enzymes (figure 8.3). Une vision intégrée de ces différentes voies est importante pour la compréhension des hyperplasies congénitales des surrénales, un ensemble d'affections causées chacune par un déficit enzymatique particulier.

DOSAGE DES STÉROÏDES SURRÉNALIENS

Les hormones stéroïdiennes surrénaliennes sont mesurées par des immunodosages spécifiques : les dosages chimiques des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxystéroïdes (androgènes surrénaliens, cortisol et substances apparentées, respectivement) sont obsolètes. Les concentrations plasmatiques de ces hormones sont susceptibles de fluctuer pour différentes raisons, et il faut donc interpréter avec prudence les résultats d'un dosage isolé.

La mesure de l'excrétion urinaire du cortisol est intéressante dans l'exploration du syndrome de Cushing.

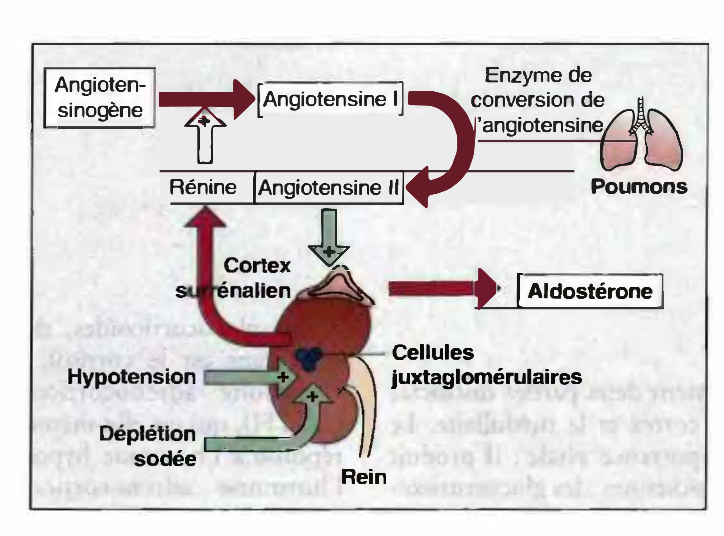


Figure 8.2 Stimulation de la sécrétion d'aldostérone par activation du système rénine–angiotensine. La rénine, libérée dans le plasma par les cellules juxtaglomérulaires rénales en réponse à différents stimuli, catalyse la formation d'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène, une α_2-globuline. L'angiotensine I est métabolisée en un octapeptide, l'angiotensine II, par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, lors de son passage dans les poumons. L'angiotensine II stimule la libération d'aldostérone par le cortex surrénalien ; c'est un puissant agent hypertenseur, qui stimule également la soif et la sécrétion de vasopressine.

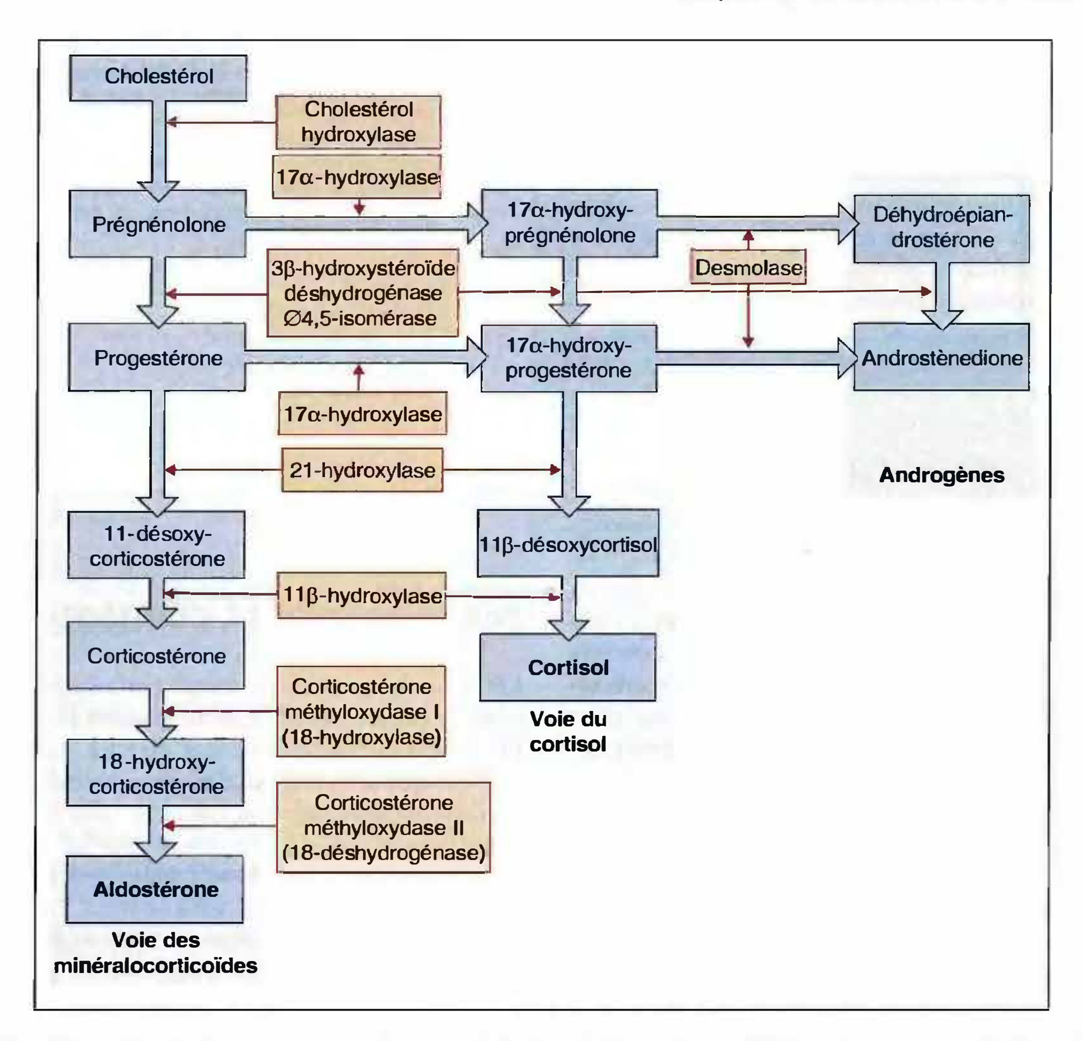


Figure 8.3 Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens. Le cortisol et les androgènes sont synthétisés dans la zone réticulée et la zone fasciculée des glandes surrénales. La corticostérone méthyloxydase II (18-déshydrogénase), nécessaire pour la synthèse de l'aldostérone, est présente seulement dans la zone glomérulée. L'androstènedione peut être convertie en testostérone au niveau des tissus périphériques mais, chez l'homme adulte, les androgènes surrénaliens, et la testostérone qui en dérive, ne représentent qu'une contribution mineure à l'activité androgénique totale.

Le « profil » stéroïdien urinaire, dans lequel les stéroïdes sont séparés et quantifiés par chromatographie en phase gazeuse, est particulièrement utile lorsque l'on suspecte une hyperplasie congénitale des surrénales ; il peut également contribuer au diagnostic d'un carcinome surrénalien.

Cortisol

Quatre-vingt-quinze pour cent du cortisol sanguin sont liés aux protéines, principalement à la *cortisol-binding globulin* ou transcortine. La concentration en cortisol libre, et donc la quantité de cortisol susceptible d'être excrétée sous forme inchangée dans l'urine, est très faible. La transcortine est presque totalement saturée aux concentrations physiologiques du cortisol. De ce fait, lorsque la production de cortisol augmente, la fraction présente dans le plasma sous forme libre, et donc la quantité qui est excrétée, augmente de façon disproportionnée par rapport à la quantité totale. Pour cette raison, le dosage de la cortisolurie des 24 h, sous réserve de l'obtention d'un échantillon urinaire correct, est une méthode de dépistage sensible d'une augmentation, mais pas d'une diminution, de la sécrétion de cette hormone.

Les concentrations plasmatiques du cortisol subissent une variation circadienne, avec un pic le matin et un minimum à minuit (figure 8.4). Le prélèvement sanguin en vue d'un dosage de cortisol est généralement réalisé entre 8 h et 9 h ; toutefois, un échantillon est également prélevé à 23 h pour détecter la perte de la rythmicité circadienne, signe précoce d'hyperfonctionnement surrénalien (syndrome de Cushing). Les prélèvements aléatoires ont une valeur diagnostique très limitée en pathologie surrénalienne, à l'exception de l'observation d'une valeur normale ou élevée qui permet d'exclure une insuffisance surrénalienne.

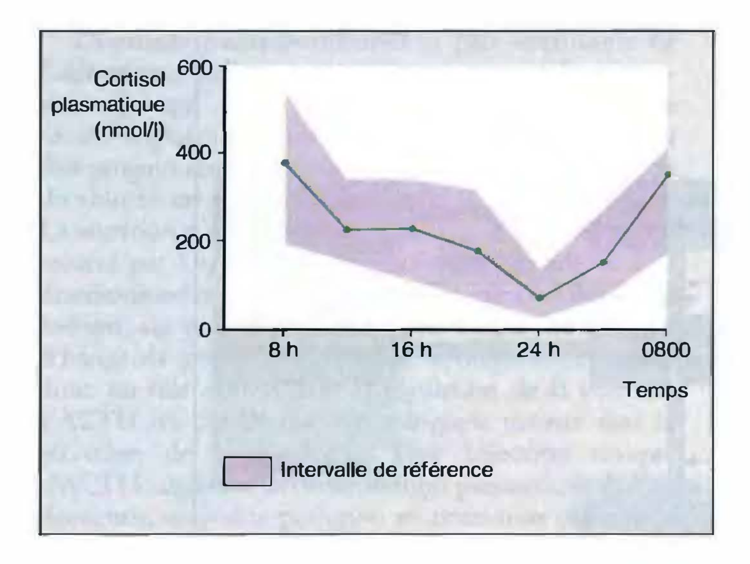


Figure 8.4 Variation nycthémérale de la concentration plasmatique du cortisol. La cortisolémie est à son niveau maximal peu après le lever puis diminue au cours de la journée pour atteindre un nadir vers minuit. En raison de ce cycle, il est important que les prélèvements sanguins soient effectués à des temps correspondant au pic et/ou à la vallée ; les prélèvements aléatoires ont peu de valeur. Le schéma montre l'évolution moyenne et l'intervalle correspondant dans un échantillon d'individus sains.

Le cortisol est sécrété en réponse au stress, par l'intermédiaire de l'ACTH, et ce facteur de variation doit être maîtrisé si l'on souhaite pouvoir interpréter correctement les résultats. L'exploration d'un hypo- ou d'un hyperfonctionnement surrénalien implique souvent des dosages de cortisol après tentative de stimulation ou de suppression de sa sécrétion.

Quand on interprète des résultats de cortisolémie, il faut toujours se souvenir que la prednisolone, un glucocorticoïde de synthèse, peut interférer dans les immunodosages de cortisol. En revanche, il n'y a pas de réaction croisée avec la dexaméthasone, ni avec la spironolactone, un antagoniste de l'aldostérone utilisé comme diurétique.

Aldostérone

La sécrétion d'aldostérone est stimulée par l'action de la rénine ; de ce fait, il est souvent contributif de mesurer l'activité rénine plasmatique au même moment que la concentration de l'aldostérone, pour définir si la sécrétion d'aldostérone est autonome ou sous contrôle normal. La détermination du rapport plasmatique aldostérone/rénine, sur un prélèvement sanguin réalisé de façon aléatoire, est un test très utile pour dépister une sécrétion excessive d'aldostérone : celle-ci est exclue en cas de valeur abaissée (voir p. 149). La concentration plasmatique de l'aldostérone varie avec la posture ; l'intérêt des prélèvements effectués chez un patient couché est abordé plus loin, en relation avec l'exploration d'une hypersécrétion d'aldostérone (voir p. 149).

Androgènes

Le dosage des androgènes surrénaliens est indiqué dans le diagnostic et la prise en charge des hyperplasies congénitales des surrénales (voir p. 150) et dans l'exploration des syndromes de virilisation chez la femme (voir chapitre 10).

PATHOLOGIES DE LA CORTICOSURRÉNALE

Les patients qui présentent une pathologie surrénalienne ont une expression clinique en relation avec un hypo- ou un hyperfonctionnement des glandes surrénales. Dans les hyperplasies congénitales des surrénales, on observe parfois une association des deux.

Insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison)

Les causes les plus fréquentes et les signes cliniques de cette affection rare, mais engageant le pronostic vital, sont énumérés sur la figure 8.5. Les cas originaux décrits par Addison étaient en relation avec la tuberculose mais, actuellement, la pathologie auto-immune représente le contexte physiopathologique le plus courant (70 % des cas). Dans ce cas, on trouve généralement des autoanticorps, dirigés contre des enzymes de la stéroïdogenèse, parfois associés à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organes (par exemple l'anémie pernicieuse).

La cause la plus fréquente d'insuffisance surrénalienne est la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les glucocorticoïdes utilisés à des fins thérapeutiques. Même si, en cours de traitement, les patients développent parfois des manifestations de syndrome de Cushing, l'arrêt brutal des corticoïdes ou l'absence d'augmentation de la posologie dans les situations de stress (par exemple dans un contexte chirurgical) peuvent déterminer une insuffisance surrénalienne aiguë. À l'arrêt des corticoïdes, la fonction normale de l'axe hypothalamo-hypophysaire se remet en place lentement et il est essentiel de diminuer progressivement la posologie lorsque le traitement doit être interrompu.

La majorité des signes cliniques d'insuffisance surrénalienne est due au manque de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes. L'augmentation de la pigmentation résulte des concentrations élevées d'ACTH, secondaires

Insuffisance surrénalienne	
Causes	**Signes cliniques**
Fréquentes	**Fréquents**
Traitement par glucocorticoïdes	Fatigue, faiblesse généralisée, léthargie
Insuffisance auto-immune	Anorexie, nausées, vomissements
Tuberculose	Perte de poids
	Vertiges et hypotension orthostatique
	Pigmentation
	Perte de cheveux (chez les femmes)
Plus rares	**Plus rares**
Surrénalectomie	Hypoglycémie
Métastases surrénaliennes	Dépression
Amyloïdose	
Hémochromatose	
Histoplasmose	
Hémorragie surrénalienne	

Figure 8.5 Causes et signes cliniques de l'insuffisance surrénalienne.

à la perte du rétrocontrôle négatif par le cortisol : l'ACTH a des propriétés mélanostimulantes.

L'insuffisance surrénalienne présente classiquement un début insidieux, avec des symptômes non spécifiques, mais peut aussi se développer de façon aiguë. La crise aiguë est une urgence médicale. Les signes cliniques comprennent une hypovolémie sévère, un état de choc et une hypoglycémie. Elle peut être accélérée par le stress (par exemple lors d'infections, d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale) chez les patients présentant une insuffisance débutante. Les patients traités par glucocorticoïdes, soit à doses physiologiques (thérapeutique de substitution), soit à doses pharmacologiques (par exemple dans les maladies inflammatoires sévères), sont également susceptibles de développer une insuffisance surrénalienne dans de telles circonstances si la posologie n'est pas augmentée. Une hémorragie des surrénales peut survenir en complication d'un traitement anticoagulant, ainsi que dans les septicémies à méningocoques, entraînant une insuffisance surrénalienne aiguë.

L'insuffisance surrénalienne peut être secondaire à une insuffisance hypophysaire, suite à la diminution de stimulation par l'ACTH. D'autres manifestations d'hypopituitarisme peuvent être présentes (voir p. 125) ; contrairement aux patients présentant une insuffisance primaire, il n'y a pas ici de pigmentation anormale.

Dans l'insuffisance surrénalienne secondaire, il peut y avoir une hypotension, due à une diminution de la sensibilité du muscle lisse artériolaire aux catécholamines, par manque de cortisol. Une hyponatrémie est parfois associée, car le manque de cortisol diminue la capacité rénale d'excrétion hydrique, mais il n'y a pas de perte sodée au sens strict du terme, dans la mesure où la sécrétion de l'aldostérone ne dépend pas de l'ACTH.

Sauf si le patient est traité par corticoïdes de synthèse, une cortisolémie inférieure à 50 nmol/l sur un prélèvement sanguin réalisé à 9 h affirme l'existence d'une insuffisance surrénalienne, alors qu'une concentration de plus de 550 nmol/l permet d'exclure ce diagnostic. Toutefois, dans la majorité des cas, qu'il s'agisse d'insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire, le taux de cortisol plasmatique se situe entre ces deux valeurs, et il faut réaliser un test de stimulation pour établir le diagnostic. La réponse normale à l'injection d'une dose de Synacthène® (« test au Synacthène® immédiat », le Synacthène® correspond à la fraction 1-24 de l'ACTH) est illustrée sur la figure 8.6. Si la réponse est anormale, il y a une suspicion d'insuffisance surrénalienne. Dans les étiologies primaires ou secondaires, la réponse au test immédiat est absente ou altérée (voir cas clinique 8.1). Ce test doit être considéré comme un test de dépistage de l'insuffisance surrénalienne ; sauf en présence de signes cliniques évidents d'insuffisance primaire, on peut réaliser un test au Synacthène® retard (figure 8.6). Dans ce protocole, le Synacthène® retard, qui a une durée d'action plus longue, est administré quotidiennement pendant 3 jours, et on réalise un test au Synacthène® immédiat le 4e jour. La cortisolémie augmente en réponse à l'ACTH dans l'insuffisance surrénalienne secondaire, mais pas dans la forme primaire. On peut aussi, alternativement, injecter une dose unique de Synacthène® retard, avec des dosages de cortisol plasmatique effectués à différents temps dans les 24 h qui suivent, mais ce protocole paraît moins sensible dans les insuffisances surrénaliennes secondaires au long cours.

Le meilleur moyen de différencier une insuffisance surrénalienne primaire d'une forme secondaire est de doser l'ACTH plasmatique. Dans l'insuffisance primaire, la production de l'ACTH par l'hypophyse est considérablement augmentée en raison de l'absence du rétrocontrôle négatif par le cortisol, alors que dans une insuffisance secondaire, le taux d'ACTH plasmatique est abaissé.

Bien que, en théorie, tous ces tests soient à réaliser avant de mettre en place le traitement, une suspicion d'insuffisance surrénalienne aiguë chez un patient en situation d'urgence impose de ne pas différer la prise en charge. On peut réaliser immédiatement une prise de sang, en vue d'un dosage ultérieur de cortisol. Le traitement peut alors être initié avec un glucocorticoïde de synthèse qui n'interfère pas avec les immunodosages du cortisol (par exemple la dexaméthasone), et un test de stimulation est réalisé dès que possible. Les résultats ne sont pas significativement influencés par le traitement si le test n'est pas différé trop longtemps. Les patients en insuffisance surrénalienne aiguë sont traités par hydrocortisone en intraveineux et par perfusion de chlorure de

Cas clinique 8.1

Une jeune fille âgée de 17 ans consulte pour un problème de fatigabilité et de léthargie, survenu 2 mois auparavant. Elle a remarqué qu'elle avait des vertiges quand elle se levait. À l'examen, elle présente une pigmentation de la muqueuse buccale et des plis palmaires, ainsi qu'au niveau de la cicatrice d'une appendicectomie ancienne. La pression sanguine est à 120/80 mmHg en position couchée, mais tombe à 90/50 mmHg au lever.

Bilan

Sérum :	Sodium	128 mmol/l
	Potassium	5,4 mmol/l
	Urée	8,5 mmol/l
Glycémie (à jeun)		2,5 mmol/l

Test au Synacthène® immédiat :

Cortisol plasmatique :

9 h	150 nmol/l
30 min après Synacthène®	160 nmol/l
60 min après Synacthène®	160 nmol/l

ACTH plasmatique (9 h) 500 ng/l
(valeurs normales < 50 ng/l)

Présence d'autoanticorps antihormones de la stéroïdogenèse à titre élevé

Commentaires

Sur la base de ces résultats, le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire est posé. Les symptômes ont régressé rapidement après l'initiation du traitement de substitution (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) et l'état de la patiente est demeuré satisfaisant. L'hypotension orthostatique est une manifestation fréquente d'insuffisance surrénalienne : elle est due à une diminution de la volémie en relation avec le déficit en aldostérone, conduisant à une perte sodée. Cette diminution de la volémie peut également entraîner un certain degré d'insuffisance rénale fonctionnelle, comme le montre ce cas. Il n'y a pas systématiquement d'hyponatrémie dans l'insuffisance surrénalienne, en particulier dans les stades précoces. La perte de sodium est rénale, isotonique, mais le déficit en cortisol peut déterminer une rétention d'eau et avec une hypovolémie sévère, la sécrétion de vasopressine (hormone antidiurétique [ADH]) est stimulée. Le déficit en aldostérone est également responsable de la rétention de potassium et, donc, de l'hyperkaliémie.

Chez cette patiente, la glycémie à jeun est à la limite inférieure de l'intervalle de référence ; l'action non contrebalancée de l'insuline peut entraîner une hypoglycémie symptomatique.

Le cortisol à 9 h est à la limite inférieure de l'intervalle de référence et on peut considérer qu'il n'y a pas de réponse au Synacthène®. Sauf dans les cas très sévères, le cortisol plasmatique est détectable, même si la concentration est à la limite inférieure de la normale ou franchement abaissée. Cependant, ce taux représente la capacité maximale de production et de sécrétion des surrénales, dans la mesure où celle-ci est sous stimulation permanente de l'ACTH endogène à concentration élevée.

Dix ans après, la patiente n'a plus de règles. Sa ménopause précoce est due à une insuffisance ovarienne de nature auto-immune. Il y a une association bien connue entre l'atteinte auto-immune des surrénales et d'autres pathologies auto-immunes spécifiques d'organes.

sodium à 0,9 %. On suit régulièrement la kaliémie et la glycémie, et on peut ainsi donner du glucose en intraveineux si nécessaire.

Tous les patients en insuffisance surrénalienne nécessitent une thérapeutique de substitution à long terme, classiquement par hydrocortisone et 9α-fludrocortisone, un minéralocorticoïde de synthèse. Pour l'hydrocortisone, le schéma thérapeutique est classiquement fractionné en trois prises (par exemple 10 mg le matin et 5 mg à midi et en début de soirée). Le suivi thérapeutique est à la fois clinique et biologique, avec dosages de la cortisolémie à différents moments de la journée (cycle nycthéméral du cortisol) ; il permet de détecter une concentration plasmatique trop élevée juste après la prise ou trop basse avant la prise suivante.

Le suivi du traitement minéralocorticoïde peut être réalisé par la détermination de l'activité rénine plasmatique : une activité élevée signe une substitution insuffisante, et une suppression complète, une substitution excessive. L'hydrocortisone possède une certaine activité minéralocorticoïde intrinsèque et, de temps en temps, les patients sont correctement équilibrés sous hydrocortisone seule, en particulier s'ils maintiennent une prise de sel suffisante.

Un suivi à long terme est essentiel pour s'assurer d'une continuité de l'efficacité thérapeutique, et pour surveiller le développement d'autres processus auto-immuns. La posologie de l'hydrocortisone doit être augmentée au cours des pathologies intercurrentes, à l'occasion d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale, etc.

Tests au Synacthène®	
Synacthène® immédiat	**Synacthène® retard**
Protocole Prélèvement sanguin à 9 h pour le dosage du cortisol Injection de 250 µg de Synacthène® (IM ou IV) Prélèvements sanguins 30 et 60 min après pour le dosage du cortisol	**Protocole** Jour 1 : injection de 1 mg de Synacthène® retard Jours 2 et 3 : idem Jour 4 : réaliser un test au Synacthène® immédiat
Résultats normaux Cortisol plasmatique après Synacthène® — Augmentation de 200 nmol/l avec un pic > 550 nmol/l	**Résultats pathologiques** Insuffisance surrénalienne primaire : Cortisol plasmatique à 9 h au jour 4 < 200 nmol/l (généralement < 100 nmol/l) sans augmentation après Synacthène® Insuffisance surrénalienne secondaire (hypothalamique ou hypophysaire) : augmentation du cortisol plasmatique d'au moins 200 nmol/l au-dessus du taux de base

Figure 8.6 Tests au Synacthène® (ACTH 1-24) dans le diagnostic d'insuffisance surrénalienne. Il est important de noter que le prélèvement sanguin destiné au dosage de l'ACTH doit être réalisé avant l'administration de Synacthène®. Il n'est pas nécessaire de différer la mise en place du traitement, pourvu que le médicament prescrit n'interagisse pas avec le dosage du cortisol, car les corticoïdes exogènes n'affectent pas à court terme la réponse des surrénales au Synacthène®.

Cas clinique 8.2

Une femme âgée de 40 ans consulte pour fatigabilité, constipation et mal-être global. Le diagnostic clinique d'hypothyroïdie est confirmé par une TSH à 60 mU/l et elle commence un traitement de substitution par thyroxine. Peu de temps après, elle présente des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées après un déjeuner où il y avait notamment du poulet rôti. Ces symptômes persistent et sont inhabituellement sévères, de sorte que son médecin généraliste l'adresse aux urgences de l'hôpital voisin. À l'examen, elle présente une déshydratation importante et une hypotension ; une prise de sang est réalisée et une perfusion de sérum physiologique installée.

Bilan

Sérum :	Sodium	120 mmol/l
	Potassium	5,6 mmol/l
	Urée	12 mmol/l
	Glucose	2,5 mmol/l

L'urgentiste se demande si elle a déjà eu une insuffisance surrénalienne et, après un examen plus attentif, remarque une pigmentation cutanée sur les genoux et les articulations. Il se renseigne auprès du laboratoire pour savoir si l'on peut réaliser en plus un dosage de cortisol et débute un traitement par hydrocortisone en intraveineux. L'état de la patiente s'améliore rapidement ; un peu plus tard, le laboratoire rend une cortisolémie inférieure à 50 nmol/l.

Commentaires

L'insuffisance surrénalienne se développe souvent de façon insidieuse, mais une crise aiguë peut survenir à tout moment sous l'influence du stress. Un autre facteur important dans ce cas est l'hypothyroïdie. Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes surviennent souvent en association, et le traitement de l'hypothyroïdie chez une patiente présentant une insuffisance surrénalienne débutante peut suffire à précipiter l'expression clinique de celle-ci.

Hyperfonctionnement des corticosurrénales

Dans le syndrome de Cushing, il y a une surproduction primaire de glucocorticoïdes, même si la production des minéralocorticoïdes et des androgènes peut être aussi augmentée. Dans le syndrome de Conn, seuls les minéralocorticoïdes sont produits en excès.

Syndrome de Cushing

Les différentes causes et les signes cliniques du syndrome de Cushing sont énumérés sur la figure 8.7. La maladie de Cushing, c'est-à-dire l'hyperfonctionnement des corticosurrénales secondaire à un adénome corticotrope hypophysaire, représente 60–70 % des cas de syndrome de Cushing survenant spontanément (c'est-à-dire non

Syndrome de Cushing
Causes
Traitement par les glucocorticoïdes ou l'ACTH de synthèse
Hypersécrétion hypophysaire d'ACTH (maladie de Cushing)
Adénome surrénalien
Carcinome surrénalien
Sécrétion ectopique d'ACTH par des tumeurs, par exemple carcinome bronchique et tumeurs carcinoïdes
Signes cliniques
Obésité faciotronculaire (faciès lunaire, bosse de bison, abdomen en besace)
Atrophie cutanée
Vergetures pourpres
Ulcérations cutanées
Hirsutisme, en particulier dans le carcinome surrénalien
Pigmentation cutanée (seulement si l'ACTH est élevée)
Hypertension
Intolérance au glucose
Faiblesse et fatigabilité musculaires, en particulier des muscles proximaux
Oligoaménorrhée, virilisation
Douleurs dorsales (ostéoporose et tassements vertébraux)
Troubles psychiatriques :
Euphorie
Troubles maniaco-dépressifs
Dépression sévère

Figure 8.7 Causes et signes cliniques du syndrome de Cushing.

liés à un traitement par les glucocorticoïdes). Les manifestations cliniques sont dues primitivement aux effets glucocorticoïdes du cortisol en excès, mais les précurseurs du cortisol et le cortisol lui-même présentent une certaine action minéralocorticoïde. Ainsi, la rétention sodée, conduisant à l'hypertension, et la perte potassique, provoquant une alcalose hypokaliémique, sont des signes biologiques fréquents, sauf dans le contexte de la pathologie iatrogène (les glucocorticoïdes de synthèse n'ont pas d'activité minéralocorticoïde). L'augmentation de la production des androgènes surrénaliens peut aussi contribuer au tableau clinique.

Un pseudosyndrome de Cushing, dans lequel les patients ont un aspect « cushingoïde » et quelques-unes des anomalies biochimiques de la vraie maladie de Cushing, peut se rencontrer dans les dépressions sévères et chez les alcooliques. Les pseudosyndromes de Cushing liés à l'alcoolisme régressent en principe rapidement après sevrage. Les patients présentant une obésité sévère peuvent aussi avoir un aspect « cushingoïde », mais le syndrome de Cushing est une cause très rare d'obésité.

On distingue deux étapes diagnostiques dans l'exploration d'une suspicion de syndrome de Cushing : la démonstration de l'augmentation de sécrétion du cortisol et la détermination de la cause. Il est fréquent de voir des patients présentant un aspect « cushingoïde » mais il est beaucoup plus rare que celui-ci soit dû à un syndrome de Cushing. De ce fait, il est généralement conseillé de pratiquer des tests préliminaires, dans le but d'exclure les patients qui n'ont pas d'affection surrénalienne et de sélectionner ceux chez qui ce diagnostic est suspecté, pour leur faire subir des explorations complémentaires. Les examens utilisés dans cette indication (figure 8.8) sont la mesure de la cortisolurie des 24 h et le test de freination nocturne – ou faible – à la dexaméthasone. Les dosages isolés de cortisol plasmatique sont sans valeur. Ils sont en fait souvent normaux pendant la journée chez les patients atteints de syndrome de Cushing.

L'excrétion urinaire normale du cortisol est inférieure à 300 nmol/24 h. Une excrétion augmentée est caractéristique du syndrome de Cushing (même si on la rencontre aussi parfois dans le pseudosyndrome de Cushing et dans l'obésité sévère), mais l'interprétation des résultats est complexe. Si le recueil des urines est incomplet, l'excrétion est sous-estimée. Ce problème peut être contourné en exprimant les résultats par rapport à l'excrétion urinaire de la créatinine.

La dexaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse qui se lie aux récepteurs du cortisol au niveau hypophysaire et supprime la libération d'ACTH (et donc la sécrétion du cortisol par les surrénales) chez l'individu normal. Dans le test nocturne (test de freination rapide standard), 1 mg est administré à minuit et un prélèvement sanguin est effectué à 9 h le matin suivant, pour doser le cortisol. Chez un individu normal, la cortisolémie doit être inférieure à 50 nmol/l. Une absence de freination est caractéristique du syndrome de Cushing, mais n'est pas spécifique, car on la rencontre aussi dans le pseudosyndrome de Cushing et en conséquence du stress. On observe quelques faux positifs lorsque l'on administre la dexaméthasone à la dose de 0,5 mg, toutes les 6 h pendant 48 h, avec un dosage de cortisol le matin suivant la dernière prise. Il n'y a pour ainsi dire jamais de faux négatifs, quel que soit le protocole suivi. Si l'on mesure l'excrétion urinaire du cortisol, il est important qu'il n'y

Tests de dépistage du syndrome de Cushing

Tests	Résultats normaux
Cortisolurie des 24 h	< 300 nmol/24 h
Test de freination à la dexaméthasone nocturne/48 h, faible dose	Cortisolémie < 50 nmol/l à 9 h

Figure 8.8 Tests de dépistage du syndrome de Cushing. Les valeurs de cortisolémie utilisées dans la démarche diagnostique peuvent varier, modérément, selon les laboratoires. Des résultats normaux permettent d'exclure un syndrome de Cushing.

Cas clinique 8.3

Un laveur de carreaux âgé de 35 ans consulte pour faiblesse musculaire. Celle-ci affecte principalement ses cuisses, et il doit souvent s'aider de ses mains pour passer de la position assise à la position debout. Au travail, il éprouve également des difficultés à monter les échelles. Il n'a pas d'autres plaintes à exprimer.

À l'examen, il présente un aspect « cushingoïde » avec une obésité faciotronculaire, une faiblesse musculaire proximale, des vergetures violacées au niveau de l'abdomen et un visage plein, d'aspect lunaire. Sa pression sanguine est à 180/110 mmHg. Il reconnaît qu'il a effectivement remarqué toutes ces modifications physiques au cours des 9 mois précédents, mais il n'a pas osé, par timidité, solliciter un avis médical. C'est seulement quand il s'est rendu compte qu'il avait de plus en plus de mal à travailler qu'il s'est décidé à consulter son médecin. Il est alors hospitalisé pour des explorations complémentaires.

Bilan

Sérum :	Sodium	136 mmol/l
	Potassium	3,2 mmol/l
	Bicarbonate	33 mmol/l
Glycémie (à jeun)		7,5 mmol/l
Cortisol sérique :	(9 h)	930 nmol/l
	(24 h)	900 nmol/l
ACTH plasmatique	(9 h)	130 ng/l (Valeurs normales < 50 ng/l)
Excrétion urinaire du cortisol		840 nmol/24 h
Test de freination par la dexaméthasone :		
Cortisol sérique à 9 h après prise de 0,5 mg de dexaméthasone 4 fois par jour pendant 2 jours (faible dose)		880 nmol/l
Cortisol sérique à 9 h après prise de 2,0 mg de dexaméthasone 4 fois par jour pendant 2 jours (forte dose)		320 nmol/l

Commentaires

Il s'agit d'un diagnostic de maladie de Cushing. Les signes cliniques sont caractéristiques. Le cortisol élevé à 9 h, l'absence de variation circadienne et la cortisolurie élevée suggèrent tous un hyperfonctionnement surrénalien. Il n'a pas été réalisé de test de freination standard (nocturne) par la dexaméthasone en raison du tableau clinique très caractéristique, qui ne justifie pas la réalisation des tests de dépistage. Toutefois, le protocole classique en deux étapes donne un résultat typique de la maladie de Cushing, sans modification à faible dose et avec une diminution de la sécrétion du cortisol à forte dose.

Dans la maladie de Cushing, l'hypophyse reste généralement sensible au rétrocontrôle par les glucocorticoïdes, mais à un moindre degré (c'est-à-dire qu'il faut des concentrations plus élevées de cortisol pour supprimer la sécrétion d'ACTH ; figure 8.9b). Dans le syndrome de Cushing provoqué par les tumeurs surrénaliennes, qu'il s'agisse d'adénome ou de carcinome, et aussi dans les sécrétions ectopiques d'ACTH, il n'y a généralement pas de réponse à la dexaméthasone, même à forte dose, car la sécrétion hypophysaire de l'ACTH est abolie en permanence par les concentrations plasmatiques élevées du cortisol (figure 8.9c). L'ACTH plasmatique de ce patient est élevée : dans les tumeurs surrénaliennes, le rétrocontrôle du cortisol sur l'hypophyse supprime la sécrétion d'ACTH alors que, dans les sécrétions ectopiques d'ACTH, les taux d'ACTH sont toujours très élevés (figure 8.9d). Les résultats des tests biochimiques dans les différentes formes de syndrome de Cushing sont résumés sur la figure 8.10.

Les dosages plasmatiques d'ACTH ont une grande valeur dans le diagnostic étiologique du syndrome de Cushing. Toutefois, cette hormone est très labile et si l'on veut des résultats interprétables, le prélèvement doit être rapidement centrifugé à froid, le plasma séparé et conservé congelé jusqu'au moment du dosage.

Ce patient a une alcalose hypokaliémique, qui résulte de la perte rénale du potassium, et une hypertension, conséquence de la rétention sodée. La glycémie à jeun est élevée : l'altération de la tolérance au glucose est fréquente dans le syndrome de Cushing, mais les manifestations cliniques de diabète sont rares, sauf dans les sécrétions ectopiques d'ACTH. Si le patient a un diabète coexistant, le contrôle glycémique peut se détériorer.

Chez ce patient, la radiographie de la selle turcique est normale : dans la maladie de Cushing, la tumeur hypophysaire sécrétant de l'ACTH est généralement très petite, et plus souvent révélée par IRM ou CT-scan.

ait pas de chevauchement entre la période d'administration de la dexaméthasone et celle de recueil des urines.

Le test d'hypoglycémie insulinique, également utilisé dans l'exploration de la fonction hypophysaire (voir p. 124), peut contribuer au diagnostic du syndrome de Cushing, car l'augmentation normale de la cortisolémie qui survient en réponse à l'hypoglycémie est abolie, même dans les formes modérées de syndrome de Cushing, alors que dans les cas de pseudosyndrome, une réponse normale est obtenue.

La perte de la rythmicité circadienne de la sécrétion du cortisol est un signe précoce de syndrome de

Syndrome de Cushing

a. Normal

Production de cortisol par le cortex surrénalien stimulée par l'ACTH

Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ACTH par l'hypophyse

ACTH Cortisol

b. Maladie de Cushing

Sécrétion d'ACTH augmentée

Hypophyse insensible au rétrocontrôle négatif par les taux normaux de cortisol

Nécessité de taux de cortisol plus élevés pour obtenir un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH

Tumeur ACTH Cortisol

c. Tumeurs surrénaliennes

Production autonome de cortisol

La cortisolémie élevée inhibe la sécrétion d'ACTH

ACTH Cortisol Tumeur

d. Sécrétion ectopique d'ACTH

L'ACTH sécrétée à taux élevés par la tumeur détermine une surproduction de cortisol

Inhibition de la sécrétion hypophysaire d'ACTH

Tumeur ACTH Cortisol

Figure 8.9 Axe hypophyso-surrénalien dans le syndrome de Cushing.

Cushing, et ce diagnostic est exclu si la cortisolémie à 23 h ou à minuit est normale (< 100 nmol/l). Comme le patient doit rester allongé et détendu, les dosages nocturnes de cortisol plasmatique ne sont pas une procédure très simple en ambulatoire. Ils imposent une hospitalisation, événement stressant en lui-même, de sorte que les faux positifs sont fréquents. Cependant, si l'on prend soin de minimiser le stress (idéalement, le prélèvement est réalisé chez un patient endormi, au moyen d'un cathéter déjà mis en place, après 2 à 3 jours d'hospitalisation), une valeur augmentée indique réellement une surproduction pathologique de cortisol.

Dans le syndrome de Cushing, les tests utilisés à des fins de diagnostic étiologique sont le test de freination à dose forte par la dexaméthasone, le test à la corticolibérine (CRH) et le dosage de l'ACTH plasmatique. Le premier implique l'administration de 2 mg de dexaméthasone toutes les 6 h pendant 48 h ; la cortisolémie est

Résultats caractéristiques des tests dynamiques dans le syndrome de Cushing

Affections	Cortisol basal (nmol/l)	Test de freination à la dexaméthasone Faible dose	Forte dose	Test à la CRH	ACTH plasmatique (ng/l)
Maladie de Cushing	↑ (< 1000)	Pas de freination	Freination	Réponse	↑ (< 200)
Tumeur surrénalienne	↑ (variable)	Pas de freination	Pas de freination	Pas de réponse	↓
Sécrétion ectopique d'ACTH	Fortement ↑ (> 1000)	Pas de freination	Pas de freination	Pas de réponse	Fortement ↑ (> 200)

Figure 8.10 Résultats caractéristiques des tests dynamiques dans le syndrome de Cushing. En cas de sécrétion ectopique d'ACTH par les tumeurs carcinoïdes, les résultats des tests peuvent être identiques à ceux observés dans la maladie de Cushing, car la tumeur peut avoir des récepteurs aux glucocorticoïdes qui répondent à la dexaméthasone.

dosée à 9 h le matin suivant la dernière prise. Dans la maladie de Cushing, la concentration du cortisol diminue de façon caractéristique à moins de 50 % de la valeur prétraitement. Une insuffisance de freination suggère une sécrétion ectopique d'ACTH ou une tumeur surrénalienne. Les concentrations plasmatiques d'ACTH sont souvent très élevées en cas de sécrétion ectopique, et basses en cas de tumeurs surrénaliennes. Dans la maladie de Cushing, les valeurs sont modérément élevées.

Il existe des exceptions à ces résultats caractéristiques. De nombreux patients présentant une sécrétion ectopique d'ACTH ont un tableau clinique typique, avec perte de poids, faiblesse musculaire importante, pigmentation cutanée, hypertension, alcalose hypokaliémique et diabète, mais sans manifestations somatiques classiques de la maladie de Cushing. En revanche, dans d'autres cas (en particulier dans le contexte des tumeurs carcinoïdes), la sécrétion ectopique d'ACTH détermine un syndrome identique sur le plan clinique et biochimique à la maladie de Cushing. Les techniques d'imagerie, par exemple la radiographie pulmonaire et le scanner hypophysaire ou abdominal, peuvent révéler la présence d'une tumeur, et des prélèvements veineux plus ciblés, destinés à localiser la source de la sécrétion, sont aussi contributifs.

Le test à la CRH permet de différencier une maladie de Cushing d'une sécrétion ectopique d'ACTH. Dans la maladie de Cushing, la CRH (100 µg, en intraveineux) entraîne une augmentation caractéristique de la concentration plasmatique d'ACTH, d'au moins 50 % après 60 min, et de la concentration de cortisol d'au moins 20 %, alors qu'en présence d'une sécrétion ectopique ou d'une tumeur des surrénales, il n'y a pas de réponse.

La prise en charge du syndrome de Cushing dépend de l'étiologie. Les adénomes et, si possible, les carcinomes surrénaliens doivent être enlevés. Le traitement de choix de la maladie de Cushing est l'hypophysectomie par voie transsphénoïdale. La surrénalectomie bilatérale était autrefois très utilisée et peut se révéler encore nécessaire, car les surrénales acquièrent parfois une semi-autonomie. La surrénalectomie bilatérale doit toujours être suivie d'un traitement de l'hypophyse (généralement par irradiation externe) afin de prévenir la croissance de l'adénome hypophysaire corticotrope. Dans le cas contraire, la tumeur peut augmenter en taille et donner lieu à un retour de la symptomatologie. Il s'agit alors en particulier de la pigmentation cutanée, due à la sécrétion excessive d'ACTH (syndrome de Nelson). Les patients ayant subi une hypophysectomie ou une surrénalectomie bilatérale ont besoin d'un traitement de substitution, glucocorticoïde et minéralocorticoïde, à vie. Lorsque la chirurgie est impossible, et dans les cas d'échec, on peut obtenir une amélioration symptomatique par des médicaments bloquant la sécrétion de cortisol, comme la métyrapone, qui inhibe la 11-hydroxylase.

Syndrome de Conn

Cette affection est caractérisée par une production excessive d'aldostérone. Les causes principales et les signes cliniques sont mentionnés sur la figure 8.11. Dans environ deux tiers des cas, l'étiologie correspond à un adénome des surrénales. Les autres cas correspondent majoritairement à l'hyperplasie bilatérale de la zone glomérulée du


Syndrome de Conn

Causes
Adénome surrénalien
Hyperplasie bilatérale de la zone glomérulée
Hyperaldostéronisme primaire sensible à la dexaméthasone

Signes cliniques
Hypertension
Faiblesse musculaire (occasionnellement paralysie)
Spasmophilie et paresthésie
Polydipsie et polyurie

Figure 8.11 Causes et signes cliniques du syndrome de Conn. La plupart des patients sont hypertendus mais sinon asymptomatiques.

cortex surrénalien. L'hyperaldostéronisme primaire sensible à la dexaméthasone est une étiologie rare, héréditaire (transmission autosomique dominante), dans laquelle la synthèse de l'aldostérone est sous le contrôle de l'ACTH. Les signes cliniques du syndrome de Conn résultent principalement de l'hypokaliémie, elle-même conséquence de l'augmentation de l'excrétion rénale du potassium. De nombreux patients sont asymptomatiques, et ne sont diagnostiqués que lorsque l'hypokaliémie est mise en évidence lors de l'exploration de l'hypertension. L'hypertension est une conséquence de la rétention sodée induite par l'aldostérone. Le syndrome de Conn est une cause rare d'hypertension mais il est important de ne pas passer à côté parce qu'il est curable. On pense que sa prévalence est faible (1–2 % des patients hypertendus), mais ce chiffre est probablement sous-estimé, car seuls les patients présentant une hypokaliémie franche font l'objet d'explorations plus complètes. La prévalence est en fait certainement de l'ordre de 5 %.

L'hyperaldostéronisme primaire peut être mimé par un traitement par carbénoxolone et par la consommation de réglisse. Ces deux substances ont des métabolites qui inhibent la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase. Cette enzyme convertit le cortisol en un métabolite inactif, la cortisone, mais ne touche pas l'aldostérone. Son inhibition dans les tissus sensibles aux minéralocorticoïdes potentialise l'effet minéralocorticoïde du cortisol. Pour la même raison, un déficit héréditaire de cette enzyme (qui reproduit l'effet de l'inhibition) est à l'origine d'un excès apparent de minéralocorticoïdes, cause rare d'hypertension et d'alcalose hypokaliémique. Ce contexte particulier est abordé page 260.

On rencontre également des concentrations élevées d'aldostérone chez les patients dont l'activité rénine plasmatique est augmentée. Il s'agit d'un hyperaldostéronisme secondaire, car les surrénales répondent à leurs stimuli trophiques normaux, par opposition à la sécrétion autonome d'aldostérone du syndrome de Conn, qui est qualifié d'hyperaldostéronisme primaire.

L'hyperaldostéronisme secondaire est beaucoup plus fréquent que la forme primaire et peut être associé à un grand nombre d'affections (figure 8.12) dans lesquelles la sécrétion de rénine est augmentée. Les patients sont ou non hypertendus, en fonction de la cause sous-jacente.

Lors de l'exploration d'un patient présentant une hypokaliémie et une hypertension, plusieurs étiologies possibles d'hyperaldostéronisme secondaire peuvent être éliminées sur la base de critères cliniques ou d'examens simples. Dans l'hyperaldostéronisme primaire, le sodium plasmatique est généralement à la limite supérieure de la normale ou modérément élevé dans l'hyperaldostéronisme secondaire, la concentration est en principe inférieure à 138 mmol/l. Si nécessaire, la mesure de l'activité rénine plasmatique dans des conditions appropriées (voir plus loin) permet de différencier un hyperaldostéronisme primaire d'une forme secondaire. Elle est basse dans la forme primaire, mais élevée dans la forme secondaire.

Un hyperaldostéronisme primaire doit être suspecté chez tout patient hypertendu présentant une kaliémie abaissée, mais la cause la plus fréquente de cette association est le traitement par les diurétiques de l'anse ou les thiazidiques. Dans ce cas, la kaliémie doit être contrôlée après arrêt du traitement pendant une quinzaine de jours. Il faut éliminer les autres causes d'hypokaliémie. L'hypokaliémie du syndrome de Conn résulte d'une perte rénale excessive de potassium. Dans les autres étiologies, l'hypokaliémie entraîne une rétention potassique maximale. Ainsi, chez un patient hypokaliémique qui n'est pas sous diurétiques, une excrétion rénale du potassium supérieure à 30 mmol/24 h est très suggestive d'hyperaldostéronisme primaire. Toutefois, dans les stades précoces, ou lorsque les patients consomment peu de sel (comme cela est recommandé dans l'hypertension), la kaliémie est parfois normale ou modérément abaissée.

Trois étapes peuvent être distinguées dans le diagnostic d'hyperaldostéronisme : dépistage, diagnostic positif et diagnostic étiologique. Le dépistage repose sur le dosage de l'aldostérone et la mesure de l'activité rénine plasmatique sur le même échantillon, et ne nécessite pas d'arrêt de la thérapeutique antihypertensive ou de prise en compte de la posture. L'interprétation des résultats est indiquée sur la figure 8.13. Excepté lorsque les résultats sont clairement normaux ou anormaux, la confirmation ou l'infirmation du diagnostic peut être obtenue simplement par un test de charge en sel. Celui-ci implique la perfusion de 1,25 l de sérum physiologique sur une période de 2 h : si la concentration plasmatique de l'aldostérone reste supérieure à 240 pmol/l, le diagnostic est confirmé.

Affections associées à un hyperaldostéronisme secondaire
Associations fréquentes
Insuffisance cardiaque congestive
Cirrhose ascitique
Syndrome néphrotique
Associations plus rares
Sténose de l'artère rénale
Néphrite avec perte de sel
Syndromes de Bartter et de Gitelman*
Tumeurs sécrétant la rénine

Figure 8.12 Affections associées à un hyperaldostéronisme secondaire.
* Les syndromes de Bartter et de Gitelman sont des pathologies rares, héréditaires, de la réabsorption rénale du sodium. La perte de sodium stimule la sécrétion d'aldostérone et conduit à l'hypokaliémie. Dans le syndrome de Gitelman, il y a en plus une hypercalciurie et une hypomagnésémie.

Rapport	Interprétation	Conduite à tenir
< 800	Diagnostic exclu	Rechercher d'autres causes
> 1000, < 2000	Diagnostic possible	Tests de confirmation
> 2000	Diagnostic vraisemblable	Diagnostic étiologique

Dépistage du syndrome de Conn par le rapport aldostérone/activité rénine dans le plasma

Figure 8.13 Dépistage du syndrome de Conn par le rapport aldostérone/activité rénine dans le plasma. L'aldostérone est exprimée en pmol/l, la rénine en pmol/ml par heure.

La charge en sodium augmente la quantité de sodium qui atteint les tubules rénaux distaux et doit inhiber la sécrétion d'aldostérone. Il faut prendre certaines précautions, en particulier chez la personne âgée, parce qu'il y a un certain risque de retentissement cardiaque. Un protocole plus élaboré, considéré par certains comme un test de référence, repose sur l'association de la charge sodée et de l'administration de fludrocortisone sur une période de 4 jours. Il existe un risque d'hypokaliémie profonde et une substitution potassique est parfois nécessaire. En outre, ce test nécessite une hospitalisation, alors que la charge en sel peut être réalisée en ambulatoire. Beaucoup de médicaments antihypertenseurs, par exemple les β-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, peuvent affecter la sécrétion de l'aldostérone et il est parfois nécessaire de modifier le traitement des patients avant d'entreprendre toutes ces explorations. On peut généralement donner des antagonistes α-adrénergiques, mais il faut toujours demander l'avis du laboratoire à ce sujet.

L'aldostéronémie et l'activité rénine plasmatique varient avec la posture. Chez les sujets normaux, le passage à la position debout augmente la sécrétion de rénine, et donc celle de l'aldostérone, en raison de la diminution du flux sanguin rénal. La réponse de l'aldostérone à ce facteur de variation peut contribuer à différencier un syndrome de Conn dû à une tumeur ou à une hyperplasie des surrénales. Un prélèvement sanguin est réalisé le matin, alors que le patient est resté allongé, avant le lever. Un autre prélèvement est réalisé après orthostatisme prolongé, d'au moins 4 h. Dans la majorité des cas d'adénome, la concentration plasmatique de l'aldostérone diminue d'au moins 50 % par rapport au prélèvement réalisé en situation de repos ; en cas d'hyperplasie bilatérale, il y a souvent une augmentation. Cette réponse différentielle est due au fait que les adénomes sont sensibles à l'ACTH (dont la concentration diminue au cours de la matinée) alors que, dans l'hyperplasie, les surrénales sont sensibles à l'angiotensine II (dont la concentration s'élève lors de la déambulation). Il faut mesurer la cortisolémie en parallèle. C'est seulement lorsque celle-ci diminue que l'on est sûr que la baisse attendue d'ACTH s'est produite. Comme dans le syndrome de Cushing, les techniques d'imagerie et des prélèvements sanguins sélectifs peuvent être nécessaires pour poser un diagnostic étiologique dans les cas équivoques. L'hyperaldostéronisme primaire sensible à la dexaméthasone est diagnostiqué par un test génétique.

Cas clinique 8.4

Une femme âgée de 35 ans consulte son médecin généraliste pour un bilan de santé et on découvre une pression sanguine à 190/110 mmHg. Le médecin lui prescrit un diurétique thiazidique mais, une semaine après, elle retourne au cabinet en se plaignant de faiblesse musculaire importante et de constipation. Le médecin l'adresse en urgence à l'hôpital voisin, où l'on trouve une kaliémie à 2,6 mmol/l. Le diurétique est arrêté, la pression sanguine contrôlée par prazosine et on lui prescrit une supplémentation potassique per os. Trois semaines après, la kaliémie est seulement à 3,0 mmol/l. Un recueil urinaire de 24 h est effectué : l'excrétion du potassium est de 70 mmol/24 h. Un diagnostic de syndrome de Conn est évoqué et la patiente est hospitalisée pour des explorations complémentaires.

Bilan

Aldostérone plasmatique	
(9 h, position allongée)	1320 pmol/l (Intervalle de référence : 100–450 pmol/l)
(13 h, orthostatisme prolongé)	510 pmol/l
Activité rénine plasmatique	
(9 h)	< 0,5 pmol/ml par heure (Intervalle de référence : 1,1–2,7 pmol/ml par heure)

Commentaires

L'examen tomodensitométrique surrénalien révèle la présence d'une petite masse au niveau de la surrénale gauche. Celle-ci est enlevée chirurgicalement. La patiente se remet rapidement après l'opération et des bilans répétés montrent qu'elle reste normotendue et normokaliémique.

Dans un hyperaldostéronisme modéré, la prise d'un diurétique peut entraîner une hypokaliémie symptomatique. Dans ce cas, l'hypokaliémie est typiquement résistante à la supplémentation potassique. Dans l'hyperaldostéronisme primaire, le rapport aldostérone/rénine dans le plasma est classiquement supérieur à 1000, comme chez cette patiente.

La chute de l'aldostéronémie après 4 h de déambulation est caractéristique du syndrome de Conn dû à une tumeur surrénalienne.

Si le syndrome de Conn est dû à une tumeur, celle-ci doit être enlevée. Chez les patients présentant une hyperplasie bilatérale, un traitement par spironolactone, diurétique antagoniste de l'aldostérone, est parfois suffisant pour contrôler la pression sanguine. La spironolactone est aussi utilisée chez les patients atteints d'une tumeur, en attente de la chirurgie. L'hyperaldostéronisme primaire sensible à la dexaméthasone est naturellement traité par celle-ci.

Hyperplasies congénitales des surrénales (HCS)

Ce terme englobe un ensemble de maladies héréditaires métaboliques des glandes surrénales affectant la biosynthèse des hormones stéroïdiennes. Leur expression clinique dépend de la position de l'enzyme déficitaire dans la voie de synthèse, qui détermine la nature et la quantité des hormones et des précurseurs qui sont produits (voir figure 8.3).

Le bloc de la 21-hydroxylase, qui a une incidence de 1 cas pour 12 000 naissances, représente environ 95 % de l'ensemble des cas d'HCS. La majorité des 5 % restants est due au bloc en 11β-hydroxylase. Le déficit en 21-hydroxylase est souvent incomplet et une synthèse suffisante de cortisol peut être maintenue par augmentation de la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse. C'est ce facteur qui détermine l'hyperplasie des surrénales. En raison du bloc enzymatique, le substrat de l'enzyme (17α-hydroxyprogestérone) s'accumule et il y a une augmentation de la production des androgènes surrénaliens (voir p. 139).

Les filles atteintes d'HCS peuvent présenter une ambiguïté sexuelle dès la naissance mais, lorsque le déficit enzymatique est partiel, la traduction clinique est plus tardive, chez l'adulte jeune, avec un hirsutisme, une aménorrhée ou une infertilité (HCS de révélation tardive). Les garçons développent parfois une pseudopuberté précoce au cours de leur 2e ou 3e année de vie, mais ne présentent pas de signes de virilisation à la naissance. Pour environ un tiers des nouveau-nés atteints de déficit en 21-hydroxylase, le bloc enzymatique est complet ; ces enfants développent dès les premières semaines de vie un syndrome de perte de sel, dans lequel la production résiduelle de cortisol et d'aldostérone ne suffit pas à maintenir une homéostasie normale. Les formes partielles et complètes du déficit en 21-hydroxylase apparaissent comme deux entités séparées, dont les manifestations cliniques concourent au diagnostic dans les familles affectées.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un taux élevé de 17α-hydroxyprogestérone (17-OHP) dans le plasma, au moins 2 jours après la naissance (avant ce délai, il peut encore y avoir de la 17-OHP d'origine maternelle dans le sang de l'enfant). Le traitement substitutif est à base de cortisol et, si nécessaire, d'un minéralocorticoïde, afin de supprimer la production excessive d'ACTH et donc la synthèse androgénique en excès. Le traitement est suivi par le dosage de la 17-OHP plasmatique ou de l'androstènedione.

Le déficit partiel en 11β-hydroxylase est également plus fréquent que le bloc complet correspondant. L'augmentation de la production des androgènes détermine une virilisation, qui tend à être plus sévère que dans le déficit en 21-hydroxylase (mais encore une fois, les signes de virilisation ne sont pas présents à la naissance chez le garçon). Une hypertension se développe, due à l'accumulation de 11-désoxycorticostérone, un substrat de l'enzyme déficitaire qui possède des propriétés de rétention sodée. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une augmentation de la concentration plasmatique du 11-désoxycortisol ou de son métabolite urinaire. Le traitement est à base de cortisol seul : bien que la sécrétion d'aldostérone soit déficiente, la 11-désoxycorticostérone fournit une activité minéralocorticoïde suffisante.

Cas clinique 8.5

Une femme âgée de 75 ans consulte pour anxiété, palpitations et sueurs. Son pouls est à 80/min, régulier, et sa pression sanguine à 160/100 mmHg. Elle a subi auparavant différentes explorations en raison d'une douleur abdominale, dont l'origine n'a pas été trouvée. Le bilan thyroïdien est normal. Un recueil des urines de 24 h est effectué.

Résultats du bilan urinaire

Acide vanilmandélique	99 μmol/24 h (valeurs de référence < 35)
Adrénaline	1,0 μmol/24 h (valeurs de référence < 0,1)
Noradrénaline	0,38 μmol/24 h (valeurs de référence < 0,57)

Un scanner abdominal révèle la présence d'une masse au niveau de la surrénale gauche, et la scintigraphie des surrénales à la méta-^{131}I-iodobenzylguanidine montre qu'il s'agit d'une tumeur unique.

Commentaires

Les signes cliniques pourraient suggérer un syndrome de thyrotoxicose, hypothèse exclue par la normalité du bilan thyroïdien. Les signes cliniques sont également compatibles avec un phéochromocytome, mais il faut des arguments plus convaincants pour initier des examens complémentaires. Le dépistage urinaire est positif, et l'excrétion importante d'adrénaline suggère que la tumeur est probablement de localisation surrénalienne. La localisation par la biochimie est confirmée par l'imagerie et, à l'opération, entreprise après 3 jours de traitement par phénoxybenzamine et propranolol (respectivement antagonistes α- et β-adrénergiques), un phéochromocytome de 5 cm de la surrénale gauche est enlevé.

Les autres formes d'HCS impliquant, par exemple, la 17α-hydroxylase, la 18-hydroxylase (donc seulement la production d'aldostérone) et la 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase Δ4,5-isomérase sont très rares. Leur impact sur le métabolisme des stéroïdes surrénaliens peut être appréhendé par l'étude de la figure 8.3. Elles sont également évoquées au chapitre 16 (voir p. 284).

Un cas clinique d'hyperplasie congénitale des surrénales est présenté au chapitre 10.

PATHOLOGIES DE LA MÉDULLOSURRÉNALE

Dans ce contexte, la biochimie clinique s'intéresse principalement au diagnostic des phéochromocytomes. Il s'agit de tumeurs qui sécrètent des catécholamines, produits de sécrétion normaux de la médullosurrénale, et qui représentent une cause rare (environ 0,5 % de l'ensemble des étiologies), mais curable, d'hypertension. Environ 10 % des phéochromocytomes sont extrasurrénaliens et sont retrouvés au niveau de tissus partageant la même origine embryologique, c'est-à-dire les cellules chromaffines dérivant du neuroectoderme. Les catécholamines sont également produites par les tumeurs développées aux dépens de tissus d'origine embryologique en rapport, par exemple les corps carotidiens, et par les neuroblastomes, tumeurs rares de la petite enfance et de l'enfance, se traduisant cliniquement par une masse abdominale de croissance rapide.

Les manifestations cliniques des phéochromocytomes sont les céphalées, les palpitations, les sueurs, la pâleur, les tremblements et la sensation d'inconfort abdominal. Ces signes sont souvent sporadiques. L'hypertension est fréquente ; même si elle est parfois épisodique, elle est le plus souvent permanente. Bien que les phéochromocytomes soient rares, l'hypertension est une affection fréquente et il est donc important de disposer d'examens de dépistage permettant d'individualiser les patients susceptibles d'avoir un phéochromocytome, pour lesquels des examens complémentaires sont souhaitables, et d'éliminer ceux chez qui ce diagnostic est peu vraisemblable.

Le métabolisme des catécholamines est résumé à la figure 8.14. L'adrénaline et la noradrénaline sont métabolisées par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) en métadrénaline et normétadrénaline, respectivement. Elles sont également converties par action successive de la monoamine oxydase et de la COMT en acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique (HMMA), également connu sous le nom d'acide vanilmandélique (VMA).

Les stratégies de dépistage et de diagnostic varient selon les laboratoires, et il faut toujours contacter le

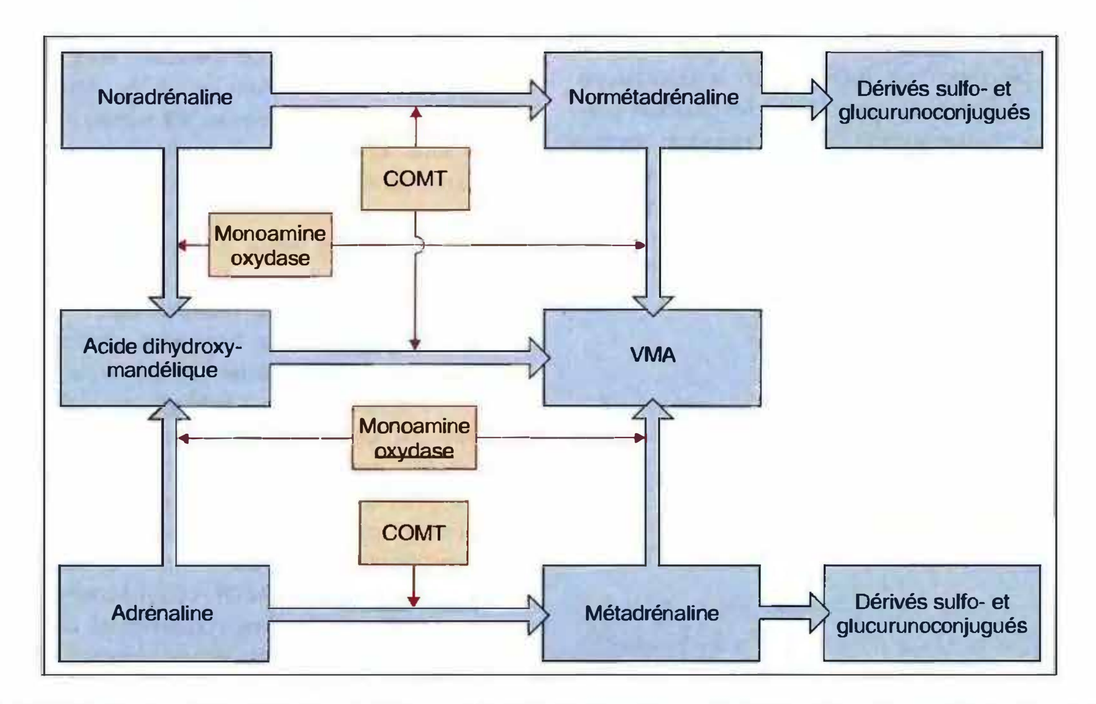


Figure 8.14 Métabolisme des catécholamines. COMT : catéchol-O-méthyltransférase ; VMA : acide vanilmandélique (4-hydroxy-3-méthoxymandélique).

biologiste pour s'assurer des conditions de recueil des prélèvements. Les tests de dépistage comprennent le dosage du VMA ou des métanéphrines urinaires (c'est-à-dire la métadrénaline et la normétadrénaline). Le diagnostic repose sur le dosage des catécholamines urinaires ou plasmatiques. Tous ces examens ont une bonne spécificité, mais c'est le dosage des catécholamines, bien que techniquement difficile, qui a la meilleure sensibilité. Le dosage des métanéphrines est plus sensible que celui du VMA. Les constituants de différents aliments, comme les bananes, la vanille, le thé ou le café, peuvent interagir avec certaines méthodes de dosage du VMA.

Après le diagnostic positif, le site de la tumeur est identifié par les techniques d'imagerie, guidées par le fait que les phéochromocytomes extrasurrénaliens tendent à sécréter plus de noradrénaline que d'adrénaline, l'inverse s'appliquant aux tumeurs de la médullosurrénale elle-même (voir cas clinique 8.5).

Pour poser le diagnostic, il est rarement nécessaire d'engager des explorations complémentaires, mais lorsque les résultats des dosages sont équivoques, le test à la clonidine (Catapressan®) peut être utile. La clonidine est un sympathomimétique α2 qui diminue la sécrétion des catécholamines chez les sujets normaux mais pas dans les cas de phéochromocytome ; chez les patients atteints, la sécrétion est en effet autonome. On réalise une prise de sang en vue d'un dosage de catécholamines avant et 3 h après la prise orale de 0,3 mg de clonidine[1].

Bien que les phéochromocytomes soient bénins dans 90 % des cas, toutes les tumeurs doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale. Toutefois, l'opération est potentiellement délicate, car de grandes quantités de catécholamines peuvent être libérées dans la circulation à cette occasion. Il faut noter que 10 % des patients présentant un phéochromocytome ont des tumeurs multiples. Ces tumeurs peuvent être une composante de néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de types 2A et B (voir p. 309) et il faut toujours rechercher les signes d'autres pathologies endocriniennes chez les patients en question.

Résumé

- La **corticosurrénale** produit trois classes d'hormones stéroïdiennes : les glucocorticoïdes, les androgènes et les minéralocorticoïdes.
- La sécrétion du **cortisol** est contrôlée par l'hormone adrénocorticotrope ou corticotrophine (ACTH) ; la sécrétion d'ACTH est soumise à un rétrocontrôle négatif par le cortisol. Elle est également sous l'action d'un contrôle hypothalamique. La sécrétion du cortisol présente un rythme circadien, avec un pic de concentration plasmatique le matin et un minimum vers minuit. Le cortisol est indispensable à la vie : il est impliqué dans la réponse au stress et participe avec d'autres hormones à la régulation de nombreuses voies du métabolisme intermédiaire. Son action est globalement de nature catabolique.
- L'ACTH stimule également la production et la sécrétion des **androgènes surrénaliens** ; ceux-ci jouent un rôle dans la détermination des caractères sexuels secondaires chez la femme mais ne semblent pas avoir de fonction spécifique chez l'homme.
- L'**aldostérone** est l'hormone minéralocorticoïde la plus importante ; elle stimule la réabsorption rénale du sodium au niveau des tubes distaux. C'est un déterminant important de la volémie. Sa sécrétion est contrôlée par le système rénine–angiotensine, en réponse aux modifications de la pression sanguine et du volume sanguin.
- L'**insuffisance surrénalienne** est due le plus souvent à la destruction auto-immune des glandes surrénales, même s'il y a beaucoup d'autres causes. Elle représente dans sa forme aiguë une urgence médicale, avec hypoglycémie et collapsus cardiovasculaire dû à la perte rénale sodée. Dans les formes chroniques, les signes cliniques les plus fréquents sont la fatigue, la perte de poids et l'hypotension orthostatique. Le diagnostic repose sur la démonstration de l'incapacité des surrénales de produire du cortisol en réponse à l'ACTH (tests au Synacthène®). L'insuffisance hypophysaire peut déterminer une insuffisance surrénalienne secondaire en diminuant la sécrétion d'ACTH.
- La surproduction des hormones corticosurrénaliennes peut affecter de façon prédominante le cortisol (produisant le **syndrome de Cushing**), ou l'aldostérone (**syndrome de Conn**). Le syndrome de Cushing peut être également secondaire à une production excessive d'ACTH par une tumeur hypophysaire ou par une tumeur non endocrinienne (production ectopique d'ACTH), ou bien de nature iatrogène, en relation avec un traitement par les glucocorticoïdes ou l'ACTH. Les manifestations cliniques du syndrome de Cushing comprennent des modifications somatiques caractéristiques, la faiblesse musculaire, l'intolérance au glucose, l'hypokaliémie et l'hypertension.

1. Le test au pentolinium, décrit dans l'édition originale, n'est pas pratiqué en France [NdT].

Les patients atteints de syndrome de Conn développent une hypertension et une hypokaliémie. Le diagnostic de ces deux syndromes repose sur des tests de dépistage, la mise en évidence de concentrations élevées, non freinables, des hormones correspondantes et la détermination de l'étiologie.

- Les différentes formes d'**hyperplasie congénitale des surrénales** sont des pathologies métaboliques héréditaires de la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens. Les signes cliniques résultent de l'association d'une sous-production de cortisol et/ou d'aldostérone et d'une augmentation de la production des androgènes. Le type le plus fréquent est le bloc en 21-hydroxylase.
- La **médullosurrénale** produit les catécholamines, mais n'est pas indispensable à la vie. S'il n'y a pas, apparemment, de conséquences cliniques à une diminution d'activité de la médullosurrénale, des tumeurs (neuroblastomes et phéochromocytomes) peuvent produire des quantités excessives de catécholamines. Elles déterminent une hypertension et d'autres signes cliniques en relation avec l'augmentation de l'activité sympathique.

Chapitre 9

THYROÏDE

INTRODUCTION

La glande thyroïde sécrète trois hormones : la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3), dérivés iodés de la tyrosine (figure 9.1), et la calcitonine, une hormone polypeptidique. La T4 et la T3 sont produites par les cellules folliculaires, mais la calcitonine est sécrétée par les cellules C, qui ont une origine embryologique distincte. Fonctionnellement, la calcitonine n'a pas de relation avec les autres hormones thyroïdiennes. Elle joue un rôle secondaire dans l'homéostasie calcique et les désordres sécrétoires correspondants sont rares (voir chapitre 12). Les désordres thyroïdiens impliquant une hyper- ou une hyposécrétion de T4 et de T3 sont toutefois fréquents.

La synthèse de la thyroxine et sa libération sont stimulées par une hormone hypophysaire, l'hormone thyréostimulante ou thyrotropine (TSH). La sécrétion de TSH esr soumise à un rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes (principalement la T4) (voir p. 120), qui modulent la réponse de l'hypophyse à une

Thyroxine (T4)

Triiodothyronine (T3)
(active)

Triiodothyronine
reverse (rT3)
(inactive)

Figure 9.1 Structure chimique des hormones thyroïdiennes, T4 et T3, et du métabolite inactif de la T4, rT3.

hormone hypothalamique, la thyrolibérine (TRH ; figure 9.2). Les glucocorticoïdes, la dopamine et la somatostatine inhibent la sécrétion de TSH. La signification physiologique de ce phénomène est inconnue

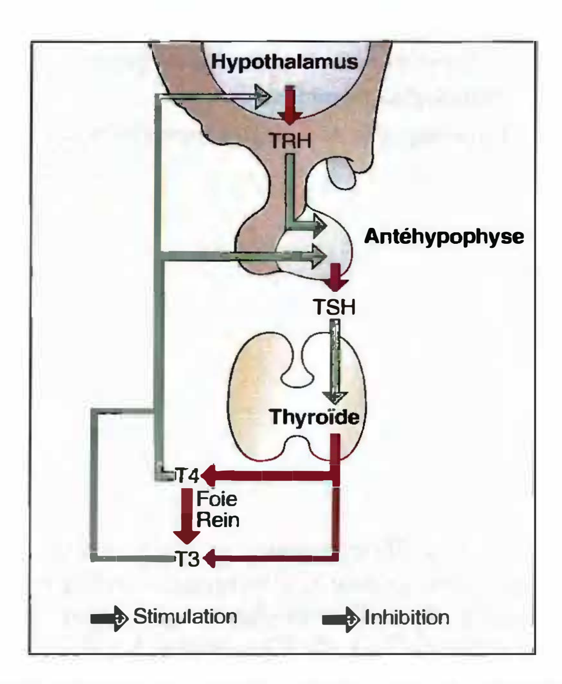


Figure 9.2 Contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La TSH est libérée par l'hypophyse en réponse à une hormone hypothalamique, la TRH, et stimule la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes. La libération de TSH est inhibée par les hormones thyroïdiennes, qui diminuent la sensibilité de l'hypophyse à la TRH. Elles peuvent également inhiber la libération hypothalamique de TRH.

mais elle est à prendre en compte dans les perturbations des hormones thyroïdiennes qui surviennent dans les pathologies non thyroïdiennes (voir p. 162).

Le produit principal de la glande thyroïde est la T4. Il y a 10 fois moins de T3 produite (cette proportion peut être plus élevée dans la pathologie thyroïdienne), la plus grande part de la T3 (environ 80 %) provenant de la T4 par désiodation au niveau des tissus périphériques, en particulier le foie, les reins et le muscle. La T3 est 3 à 4 fois plus active que la T4. La désiodation peut également conduire à la triiodothyronine reverse (rT3 ; voir figure 9.1), qui est physiologiquement inactive. Elle est produite à la place de la T3 au cours du jeûne et de nombreuses pathologies non thyroïdiennes, et la formation du métabolite actif ou inactif de la T4 semble jouer un rôle important dans le contrôle du métabolisme énergétique. L'hypophyse antérieure peut également convertir la T4 en T3. On pense que l'hypophyse intègre le statut en hormones thyroïdiennes par le biais du changement de concentration en T3, dû au phénomène de désiodation dans les cellules de l'hypophyse antérieure.

HORMONES THYROÏDIENNES

Fonctions

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à une croissance et à un développement normaux, et ont de multiples effets sur les processus métaboliques. Elles agissent en pénétrant dans les cellules et en se liant à des récepteurs nucléaires spécifiques, ce qui entraîne une stimulation de la synthèse de différents types d'ARNm, et donc de la synthèse de polypeptides, comprenant des hormones et des enzymes. Leur effet métabolique global le plus manifeste est la stimulation du métabolisme de base, même si les mécanismes moléculaires précis qui sous-tendent cette action sont inconnus. Les hormones thyroïdiennes augmentent aussi la sensibilité des systèmes cardiovasculaires et nerveux aux catécholamines.

Synthèse

La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte un certain nombre d'étapes catalysées par des enzymes spécifiques, commençant par la captation de l'iode par la glande et culminant avec l'iodation des résidus tyrosine au sein d'une protéine, la thyroglobuline (figure 9.3) ; ces réactions sont toutes stimulées par la TSH. On a décrit des formes congénitales rares d'hypothyroïdies provoquées par des déficits héréditaires de ces diverses enzymes.

La thyroglobuline est stockée dans la glande thyroïde au sein de follicules colloïdes. Ceux-ci sont constitués par la substance colloïde contenant la thyroglobuline, entourée par les cellules folliculaires thyroïdiennes. La

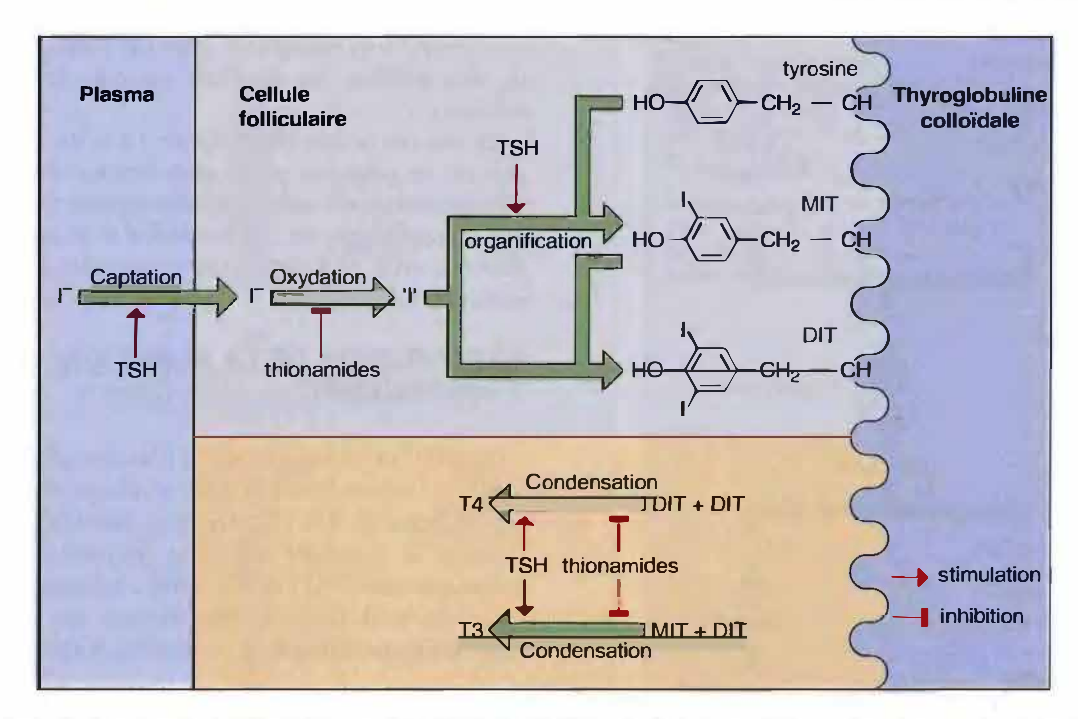


Figure 9.3 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Les réactions d'iodation et de condensation impliquent les résidus tyrosyls d'une molécule polypeptidique, la thyroglobuline. Les hormones thyroïdiennes restent liées à la protéine jusqu'à leur libération de la cellule. La nature exacte de la forme active de l'iode (« I ») n'est pas connue. Une fois formée, celle-ci est immédiatement incorporée aux résidus tyrosyls pour donner les monoiodotyrosines (MIT) et les diiodotyrosines (DIT). Les médicaments antithyroïdiens de la classe des thionamides, comme le carbimazole, agissent en inhibant la formation de l'iode actif ou en empêchant les réactions de condensation des DIT nécessaires pour former la T4.

libération des hormones thyroïdiennes (stimulée par la TSH) implique la pinocytose de gouttelettes colloïdes par les cellules folliculaires, la fusion avec des lysosomes pour former les vacuoles de phagocytose, et la protéolyse (figure 9.4). Les hormones thyroïdiennes sont alors libérées dans la circulation sanguine. La protéolyse entraîne aussi la libération de monoiodotyrosines et de diiodotyrosines (MIT et DIT) ; celles-ci sont métabolisées au sein des cellules folliculaires thyroïdiennes et l'iode est retenu et réutilisé. Une petite quantité de thyroglobuline passe également dans la circulation sanguine.

Hormones thyroïdiennes sanguines

Les concentrations plasmatiques normales en T4 et en T3 sont de 60–150 nmol/l et de 1,0–2,9 nmol/l, respectivement. Les deux hormones sont liées aux protéines dans de grandes proportions : environ 99,98 % pour la T4 et 99,66 % pour la T3, principalement à une protéine spécifique, la *thyroxine-binding globulin* (TBG) et, à un moindre degré, à la préalbumine et à l'albumine. La TBG est saturée environ au tiers aux concentrations physiologiques en hormones thyroïdiennes (figure 9.5). On considère que seule la fraction libre, non liée aux protéines, est physiologiquement active. Bien que la concentration en T4 totale soit normalement 50 fois plus élevée que celle en T3, les proportions relatives de liaison aux protéines des deux hormones font que la concentration en T4 libre est seulement 2 à 3 fois plus élevée que celle en T3 libre. Au niveau tissulaire, la plupart des effets de la T4 résultent probablement de sa conversion en T3, de sorte que l'on peut considérer la T4 comme une prohormone.

La fonction physiologique exacte de la TBG est inconnue ; les patients qui présentent un déficit héréditaire en cette protéine n'ont pas de traduction clinique. Toutefois, il a été suggéré que les capacités de liaison importantes des hormones à la TBG représentent une forme de tampon, maintenant la concentration en hormones libres constante, devant toute source de variation. La liaison protéique permet aussi de diminuer la quantité d'hormones thyroïdiennes qui serait sans cela perdue par filtration glomérulaire et excrétion rénale.

Les concentrations plasmatiques totales (libres + liées) en hormones thyroïdiennes ne dépendent pas seulement de la fonction thyroïdienne, mais aussi des concentrations en protéines porteuses. Si celles-ci augmentent (figure 9.6), la diminution transitoire des hormones libres, provoquée par l'augmentation des protéines porteuses, stimule la libération de TSH, ce qui ramène les concen-

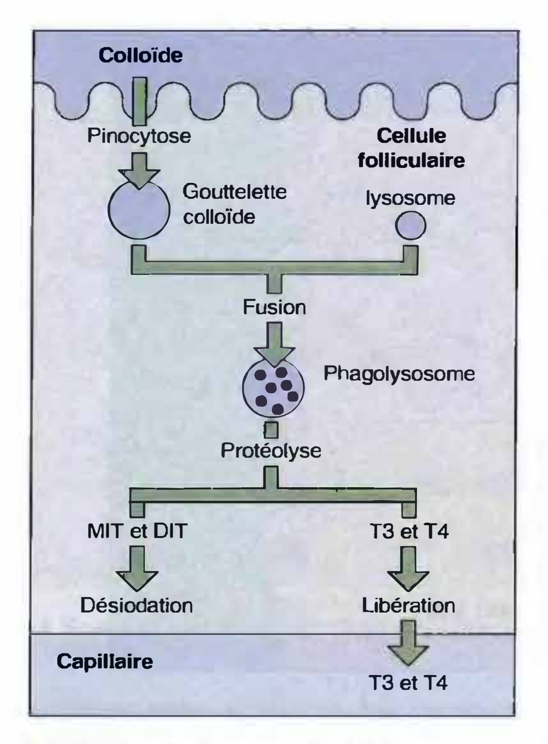


Figure 9.4 Sécrétion des hormones thyroïdiennes. Le matériel colloïde est capté dans les cellules folliculaires selon un mécanisme de pinocytose et subit une protéolyse lysosomale, entraînant la libération des hormones thyroïdiennes. DIT : diiodotyrosines ; MIT : monoiodotyrosines.

trations en hormones libres à la normale ; si les concentrations en protéines porteuses diminuent, l'inverse se produit. Dans les deux cas, il y a un changement des concentrations en hormones totales, mais les fractions libres restent dans la normale. De ce fait, la mesure des concentrations en hormones totales peut conduire à une information erronée.

Cela est d'une importance pratique considérable, car les changements de concentration en protéines porteuses surviennent dans de nombreuses circonstances (figure 9.7). De plus, certains médicaments, par exemple les salicylés et la phénytoïne, modifient la fixation des hormones thyroïdiennes à leurs protéines porteuses, diminuant ainsi les concentrations totales, mais pas la fraction libre, jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre soit atteint. Si l'on réalise un bilan thyroïdien chez un patient en situation de déséquilibre, les résultats peuvent être curieux et trompeurs.

Seules des petites quantités de T4 et de T3 sont excrétées par les reins, en raison de la fixation importante aux protéines. La voie principale de dégradation des hormones thyroïdiennes est la désiodation et le catabolisme tissulaires, mais elles sont aussi conjuguées dans le foie et excrétées dans la bile.

EXPLORATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE

L'exploration biologique de la fonction thyroïdienne est utile au diagnostic et à la prise en charge des pathologies thyroïdiennes. La plupart des laboratoires sont en mesure de pratiquer un bilan thyroïdien « standard » (classiquement TSH et T4 libre) ; les tests complémentaires ne sont indiqués que lorsque ces résultats sont équivoques ou lorsque le contexte clinique l'exige.

Thyroxine et triiodothyronine totales

La détermination de la concentration plasmatique en T4 totale (T4t) a été autrefois largement utilisée comme indice de la fonction thyroïdienne, mais elle présente des inconvénients majeurs, car elle dépend aussi bien de la concentration en protéines porteuses que de l'activité de la glande thyroïde. Par exemple, une légère élévation de la concentration plasmatique en T4t, compatible avec une hyperthyroïdie modérée, peut survenir alors que la fonction thyroïdienne est normale s'il y a une augmentation des concentrations en protéines porteuses. Depuis l'introduction des dosages fiables de T4 libre (T4l), il n'est pas ou peu justifié de continuer à doser la T4t comme indice de la fonction thyroïdienne.

La concentration plasmatique en T3 totale (T3t) est presque toujours augmentée dans l'hyperthyroïdie (classiquement dans une proportion plus importante que la T4t, de sorte que c'est le dosage le plus sensible dans cette indication), mais elle peut être normale dans l'hypothyroïdie, en relation avec une augmentation de la conversion périphérique à partir de la T4. Cependant, les concentrations en T3t, comme celles en T4t, dépendent

	Concentrations plasmatiques totales (nmol/l)	libres (pmol/l)	Fixation aux protéines porteuses (%)	Demi-vie (jours)
T4	60–150	9,0–26,0	99,98	6–7
T3	1,0–2,9	3,0–9.0	99,66	1–1,5

Figure 9.5 Hormones thyroïdiennes dans le sang. Chaque laboratoire devrait déterminer ses propres valeurs de référence.

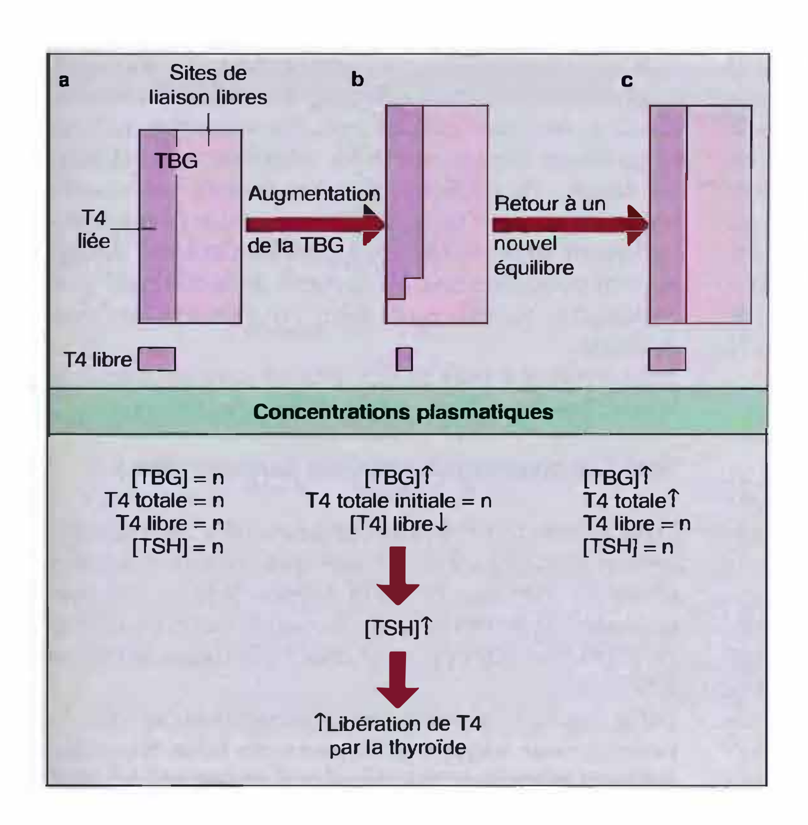


Figure 9.6 Effet d'une augmentation de la concentration en TBG sur la concentration plasmatique en T4. (a) À l'équilibre, la TBG est saturée au tiers par la T4. (b) La concentration en TBG augmente, entraînant une plus grande fixation de T4, diminuant ainsi la concentration en T4 libre. Il y a alors une stimulation de la sécrétion de TSH, qui conduit à une augmentation de la libération de T4 par la thyroïde. (c) La T4 se redistribue entre ses fractions libres et liées, aboutissant à un nouvel état d'équilibre avec la même concentration en T4 libre mais avec une augmentation de la T4 totale.

de la concentration plasmatique en protéines porteuses, et leur détermination est supplantée par le dosage de la T3 libre (T3l).

Thyroxine et triiodothyronine libres

La détermination des fractions libres pose des problèmes techniques majeurs, parce que la liaison des hormones libres lors du dosage, par exemple avec un anticorps, perturbe l'équilibre entre les formes libres et liées de l'hormone, et entraîne une libération de l'hormone de ses protéines porteuses. Différentes techniques ont été développées afin d'évaluer la fraction libre de T4 et de T3 dans le plasma. Ces nouvelles méthodes ont résolu, en théorie, les problèmes liés à la fixation aux protéines porteuses, et ont rendu obsolètes les techniques indirectes de détermination des hormones libres, comme l'adsorption sur résine, le calcul de l'index en thyroxine libre ou la mesure du rapport T4/TBG. Toutefois, en cas de variations importantes des concentrations en protéines porteuses, les résultats des hormones libres peuvent être perturbés, en raison des limites techniques des dosages.

Au cours de la grossesse, la concentration en TBG s'élève, en relation avec l'augmentation de sa synthèse sous l'action des estrogènes, ce qui détermine une augmentation de la T4t. La concentration en T4 libre peut augmenter modérément en début de grossesse, certainement en raison d'une légère stimulation de la thyroïde par l'hormone chorionique gonadotrope, mais revient à la normale en 20 semaines. Chez la plupart des femmes, T4l reste dans les intervalles de référence classiques.

De la même façon que la concentration en T3t peut être normale dans l'hypothyroïdie (particulièrement dans les formes modérées), la concentration en T3l peut l'être aussi, et sa détermination est sans valeur diagnostique dans cette situation. La T3 libre est, toutefois, un dosage sensible dans l'hyperthyroïdie. Chez les patients hyper-

Facteurs de variation des concentrations plasmatiques en TBG
Augmentation
Causes génétiques
Grossesse
Estrogènes, dont la contraception orale
Diminution
Causes génétiques
Fuites protéiques, par exemple syndrome néphrotique
Malnutrition
Malabsorption
Acromégalie
Maladie de Cushing
Corticostéroïdes (à doses élevées)
Maladies graves
Androgènes

Figure 9.7 Facteurs de variation des concentrations plasmatiques en TBG.

thyroïdiens, T4l et T3l sont généralement élevées (T3l dans une proportion plus importante) mais il y a des exceptions. Chez quelques patients hyperthyroïdiens, la concentration en T3l est élevée mais celle en T4l ne l'est pas (ou alors à la limite supérieure de la normale) – une situation appelée « hyperthyroïdie à T3 ». Parfois, T4l est élevée mais pas T3l. Cela est dû classiquement à la présence concomitante d'une pathologie autre que thyroïdienne, entraînant une diminution de la conversion de T4 en T3, et les concentrations en T3l reviennent à la normale après guérison de la pathologie en cause.

Hormone thyréostimulante

Dans la mesure où la libération de TSH par l'hypophyse est soumise à un rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes, le dosage de TSH peut être utilisé comme indice de la fonction thyroïdienne.

Quand on suspecte une pathologie thyroïdienne primitive et que la concentration plasmatique en TSH est normale, on peut sans problème en déduire que le patient est en état d'euthyroïdie. Dans une hypothyroïdie primaire avérée, les concentrations en TSH sont fortement augmentées, souvent jusqu'à 10 fois la limite supérieure de l'intervalle de référence, ou plus. On observe des augmentations plus modérées dans les cas limites, mais le dosage de TSH est plus sensible que celui de T4 dans ces situations. La TSH peut aussi augmenter de façon transitoire au cours de la phase de guérison de diverses pathologies non thyroïdiennes (voir ci-dessous). Les concentrations plasmatiques en TSH sont très fortement diminuées dans l'hyperthyroïdie, mais on peut aussi rencontrer des concentrations abaissées dans les états subcliniques et chez les patients euthyroïdiens présentant une pathologie autre que thyroïdienne (« syndrome de basse T3 », voir ci-dessous). La plupart du temps, chez les patients hospitalisés, une concentration plasmatique en TSH basse est plus souvent reliée à une pathologie non thyroïdienne qu'à une hyperthyroïdie, tandis qu'une élévation modérée est souvent retrouvée dans la période de guérison de ces maladies sans être en relation avec une hypothyroïdie modérée ou infraclinique.

Il existe plusieurs façons d'aborder la fonction thyroïdienne pour les laboratoires de biochimie clinique. Afin de simplifier les protocoles, la plupart mesurent la TSH en première intention, en complétant par d'autres dosages si nécessaire, par exemple lorsque la valeur de TSH sort de l'intervalle de référence défini pour l'état d'euthyroïdie, ou si l'on suspecte que le dysfonctionnement thyroïdien est secondaire à une pathologie hypophysaire (bien que cette étiologie soit beaucoup moins fréquente que les désordres primitifs). Une association de plusieurs dosages est parfois utile pour évaluer les patients chez qui l'on suspecte une maladie thyroïdienne, particulièrement dans les stades précoces.

Il faut noter que les méthodes de dosage immunométriques (comme celles utilisées pour la TSH) sont soumises à des interférences par des anticorps naturels hétérophiles dirigés contre les anticorps monoclonaux du dosage ; de telles interférences ne sont pas très fréquentes, mais elles peuvent déterminer des valeurs artificiellement augmentées. Quand les résultats des dosages sont en désaccord avec les données de la clinique, il est souhaitable de refaire un bilan en utilisant une autre méthode.

La figure 9.8 montre des résultats caractéristiques de la fonction thyroïdienne dans différentes situations.

Test à la *thyrotrophin-releasing hormone* (TRH)

Dans ce test, la TSH plasmatique est mesurée immédiatement avant, et 20 et 60 min après injection intraveineuse de 200 µg de TRH (figure 9.9). La réponse normale est une élévation de la concentration en TSH de 2–20 mU/l en 20 min, avec retour à la valeur de base en 60 min.

Ce test était autrefois principalement utilisé chez les patients pour lesquels les résultats du bilan thyroïdien étaient équivoques. Une réponse normale permet d'exclure un dysfonctionnement thyroïdien. La réponse de la TSH à la TRH est exacerbée dans l'hypothyroïdie, même dans les cas limites, tandis qu'une réponse atténuée (dite « plate »), caractéristique d'une hyperthyroïdie franche, survient également dans les hyperthyroïdies modérées ou infracliniques.

Cependant, l'introduction des dosages modernes de TSH a montré que l'amplitude de la réponse de la TSH à la TRH est fonction de la valeur basale (non stimulée) de TSH (par exemple, si la TSH est basse, il n'y aura pas de réponse à la TRH). La mesure de la réponse de la TSH à la TRH n'apporte donc pas d'information complémentaire par rapport à un dosage basal. Actuellement, le test à la TRH n'est plus utilisé que dans l'exploration des patients présentant une pathologie hypophysaire ou hypothalamique, pour évaluer la capacité de l'hypophyse de sécréter la TSH. La sécrétion de TSH est rarement abolie en totalité dans les pathologies hypophysaires, et de ce fait la réponse de la TSH à la TRH est plus souvent diminuée qu'absente, et même parfois normale. Dans les pathologies hypothalamiques, la réponse est typiquement retardée (bien que pas toujours systématiquement), la concentration plasmatique en TSH à 60 min dépassant celle à 20 min.

Autres indices de la fonction thyroïdienne

D'autres perturbations biochimiques, qui n'impliquent pas directement les hormones thyroïdiennes, peuvent survenir dans les pathologies de la thyroïde, mais sont sans valeur diagnostique ; on peut citer par exemple l'hy-

		T4l plasmatique		
		Élevée	**Normale**	**Basse**
TSH plasmatique	**Élevée**	Tumeur hypophysaire sécrétante (TSH, rare) (T3l = ↑)	Hypothyroïdie limite/compensée	Hypothyroïdie (primaire) Guérison d'un syndrome de basse T3
	Normale	Euthyroïdie avec autoanticorps anti-T4 (rare)	Euthyroïdie	Syndrome de basse T3 (T3l = ↓) Hypopituitarisme (autres hormones hypophysaires = ↓)
	Basse	Hyperthyroïdie (T3l = ↑)	T3 thyrotoxicose (T3l = ↑) Stade précoce du traitement d'une hyperthyroïdie Hyperthyroïdie infraclinique (T3l = N/↑)	Hypopituitarisme (autres hormones hypophysaires = ↓) Syndrome de basse T3 (sévère) (T3l = ↓)

Figure 9.8 Résultats du bilan thyroïdien dans différentes situations.

percalcémie et l'hyperphosphatémie dans certains cas de thyrotoxicose, et l'hypercholestérolémie, l'hyponatrémie et l'élévation de l'activité créatine-kinase plasmatique dans l'hypothyroïdie.

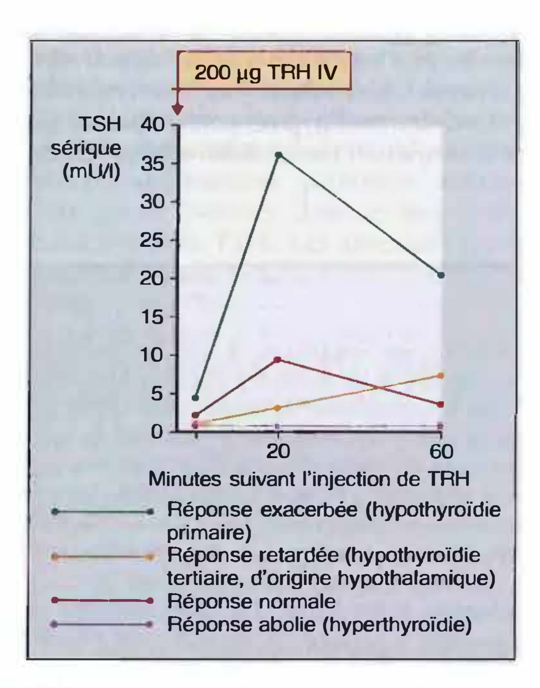


Figure 9.9 Test à la TRH : 200 µg en injection intraveineuse, et dosage de la TSH à 0, 20 et 60 min. Les réponses caractéristiques sont indiquées.

Il existe deux types de techniques d'exploration utilisant des isotopes radioactifs. Les méthodes correspondant à la quantification de la captation de l'iode radioactif ont été introduites avant les dosages biologiques spécifiques, mais sont maintenant peu utilisées. La scintigraphie est en revanche largement appliquée. Dans cette technique, on administre une dose d'isotope, classiquement le pertechnétate ^{99m}Tc, et sa distribution intrathyroïdienne est suivie au moyen d'une gamma camera. Cette méthode permet de distinguer des nodules « chauds » (fixants) ou « froids » (hypofixants et potentiellement cancéreux) chez les patients présentant un trouble morphologique. Elle permet aussi de différencier la maladie de Basedow (captation uniformément augmentée) d'un goitre multinodulaire (captation irrégulière) ou d'un adénome (zone hyperfixante unique) chez les patients présentant une thyrotoxicose, et de dépister la présence de tissu anormal ou ectopique.

On peut également détecter différents autoanticorps dans le plasma des patients dysthyroïdiens. La maladie de Basedow implique des anticorps qui se fixent au récepteur de la TSH et le stimulent. Les méthodes de dosage correspondantes ne sont pas toujours disponibles, mais leur détermination peut orienter vers une maladie de Basedow, dans un contexte de syndrome de thyrotoxicose en l'absence de signes oculaires caractéristiques, et en prévision d'une rechute de la maladie après un traitement par des antithyroïdiens. Les anticorps antiperoxydase (autrefois appelés antimicrosomaux) et

antithyroglobuline sont présents dans presque tous les cas de thyroïdites auto-immunes (en particulier la thyroïdite de Hashimoto et le myxœdème idiopathique) mais n'ont probablement pas de signification pathogénique. Ils sont aussi souvent associés à la maladie de Basedow. Les autoanticorps antihormones peuvent se lier à la T4 et à la T3 et provoquer occasionnellement des résultats de dosage faussement élevés. Ceux-ci sont en pratique tellement incongrus qu'ils n'entraînent généralement pas d'erreur de diagnostic.

La recherche des autoanticorps peut être utile chez les patients pour lesquels le bilan thyroïdien ne permet pas de trancher en faveur d'une étiologie particulière, dans la mesure où leur présence à un titre élevé est compatible avec une pathologie thyroïdienne. Toutefois, ils n'ont pas de valeur diagnostique. De nombreux sujets âgés présentent des autoanticorps antithyroïdiens et sont cliniquement et biologiquement en euthyroïdie.

Problèmes rencontrés dans l'interprétation des bilans thyroïdiens

Comme nous venons de le voir, aucun examen biologique de la fonction thyroïdienne n'est véritablement fiable dans les contextes pathologiques autres que thyroïdiens. On peut trouver des résultats anormaux en cas d'infection, de pathologies malignes, d'infarctus du myocarde, en postopératoire, etc., en l'absence de pathologie thyroïdienne. En général, on ne devrait pas réaliser d'exploration thyroïdienne chez ces patients, sauf en cas de suspicion de dysthyroïdie.

Au cours de la phase aiguë d'un processus pathologique quelconque, la concentration en T3l et, plus rarement, celle en T4l sont typiquement diminuées. La TSH est généralement normale mais elle peut être indétectable dans les pathologies sévères. Pendant la période de guérison, la TSH peut augmenter de façon transitoire dans les valeurs d'hypothyroïdie, tandis que les concentrations en hormones thyroïdiennes reviennent à la normale. Dans les pathologies chroniques, par exemple l'insuffisance rénale chronique, les concentrations en hormones libres sont diminuées (dans une proportion qui reflète en quelque sorte la sévérité de la pathologie sous-jacente) ; la TSH est habituellement normale, ou parfois diminuée.

La survenue d'anomalies du bilan thyroïdien chez les patients présentant une pathologie intercurrente a été appelée le « syndrome de basse T3 ». Il peut s'agir d'une diminution de la conversion périphérique de T4 en T3 ; de modifications dans la concentration des protéines porteuses (ce qui montre bien les limites techniques des méthodes utilisées pour l'évaluation des fractions libres et leur aptitude à vraiment évaluer celles-ci) ; d'une augmentation de la concentration plasmatique en acides gras, qui déplacent les hormones thyroïdiennes de leurs sites de liaison, et d'influences extrathyroïdiennes sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, par exemple par le cortisol, qui peut inhiber la sécrétion de TSH.

De plus, de nombreux médicaments sont susceptibles d'interférer avec les paramètres du bilan thyroïdien. Quelques exemples sont donnés en figure 9.10.

PATHOLOGIES THYROÏDIENNES

Les manifestations métaboliques des pathologies thyroïdiennes sont liées à une production excessive ou insuffisante des hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie et hypothyroïdie, respectivement). Le syndrome clinique qui découle de l'hyperthyroïdie est appelé thyrotoxicose. Le terme « myxœdème » est souvent utilisé pour décrire le syndrome d'hypothyroïdie dans sa globalité, mais au sens strict du terme, il fait référence spécifique-

Cas clinique 9.1

Sachant que les dysthyroïdies sont fréquentes chez les personnes âgées, un praticien demande un bilan thyroïdien chez une femme âgée, hospitalisée pour une inflammation sévère de la jambe, secondaire à un ongle incarné infecté.

Bilan

Sérum :	TSH	0,1 mU/l
	T4l	8,0 pmol/l
	T3l	2,0 pmol/l

Commentaires

La TSH, la T4l et la T3l sont toutes abaissées, résultats qui pourraient, dans un premier temps, suggérer une insuffisance thyroïdienne secondaire à un hypopituitarisme. Toutefois, une TSH aussi basse est assez inhabituelle, sauf dans les cas d'hypopituitarisme sévère : la sécrétion de TSH est affectée plus tardivement dans l'insuffisance hypophysaire chronique. Un prélèvement ponctuel a montré une cortisolémie à 950 nmol/l, indiquant une adaptation normale de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien au stress, et il a été conclu que les résultats du bilan thyroïdien s'inscrivaient dans le contexte d'un « syndrome de basse T3 ». Le problème infectieux a été résolu et le bilan thyroïdien répété avant la sortie de la patiente : la TSH était alors à 6 mU/l, la T4l à 12 pmol/l et la T3l à 4,7 pmol/l.

Médicaments et fonction thyroïdienne	
Médicaments	**Effets**
Corticostéroïdes Agents dopaminergiques	Inhibent la sécrétion de TSH
Lithium, iode, carbimazole, thiouraciles	Inhibent la sécrétion de T3 et de T4
Estrogènes, phénothiazines	Augmentent la TBG
Corticostéroïdes, androgènes	Diminuent la TBG
Salicylés, phénytoïne	Entrent en compétition avec la T4 au niveau des sites de fixation de la TBG
β-bloquants, amiodarone*	Inhibent la conversion de T4 en T3

Figure 9.10 Médicaments et fonction thyroïdienne.
* L'amiodarone est un principe actif antiarythmique contenant de l'iode. Elle peut aussi bien augmenter que diminuer la synthèse des hormones thyroïdiennes et entraîner à l'occasion des dysfonctionnements thyroïdiens avec traduction clinique.

ment à la sécheresse de la peau, à la bouffissure des traits et à l'infiltration sous-cutanée, caractéristiques de l'hypothyroïdie sévère. Les patients dysthyroïdiens présentent parfois une grosseur de la thyroïde ou goitre. L'exploration révèle une hypo- ou (plus fréquemment) une hyperthyroïdie, mais il peut ne pas y avoir d'anomalie fonctionnelle. Un goitre peut aussi révéler un cancer thyroïdien.

Hyperthyroïdie

Les étiologies principales et les signes cliniques de l'hyperthyroïdie sont indiqués à la figure 9.11. L'hyperthyroïdie primaire est de loin bien plus fréquente que la secondaire (TSH- ou hCG-dépendante). La forme la plus commune est la maladie de Basedow, pathologie auto-immune caractérisée par la présence dans le sang d'anticorps mimant l'action de la TSH. Ces autoanticorps se lient aux récepteurs thyroïdiens de la TSH et les stimulent de la même façon que l'hormone, par activation de l'adényl-cyclase et formation d'AMP cyclique.

Le diagnostic biologique de l'hyperthyroïdie repose sur la mise en évidence d'une concentration plasmatique élevée en T3l (et classiquement en T4l) associée à une TSH basse. Ces paramètres sont aussi utilisés pour le suivi thérapeutique et le suivi à long terme. Les concentrations en T3l et en T4l diminuent lorsque les patients reviennent en euthyroïdie, avec parfois un échappement jusqu'à ce que les capacités de réponse de l'hypophyse aux hormones thyroïdiennes soient restaurées, et la TSH revient alors dans les valeurs de référence. De ce fait, une valeur normale de TSH indique que le patient est en euthyroïdie ; une valeur basse n'est pas à elle seule un témoin d'hyperthyroïdie persistante.

Il y a trois options de traitement pour les thyrotoxicoses : les antithyroïdiens de synthèse, l'iode radioactif et la chirurgie (thyroïdectomie subtotale). Un traitement par β-bloquants peut diminuer de façon temporaire la symptomatologie, mais n'a pas d'effet sur la cause. Très rarement, certains patients présentant un syndrome de thyrotoxicose développent une crise aiguë thyrotoxique, qui représente une urgence médicale dont les manifestations sont l'hyperthermie, la déshydratation et l'insuffisance cardiaque. Le diagnostic de crise aiguë thyrotoxique est avant tout clinique et, bien qu'un bilan thyroïdien puisse être réalisé en confirmation, il n'est pas question de retarder la mise en place du traitement en attendant les résultats des examens biologiques.

À moins qu'il y ait un goitre très important, il est classique de traiter les jeunes patients souffrant d'une maladie de Basedow par les antithyroïdiens de synthèse. Ceux-ci bloquent la synthèse des hormones thyroïdiennes, mais pas la libération des hormones déjà formées, et il y a donc un délai avant d'observer la réponse. Bien que l'un des médicaments les plus utilisés, le carbimazole,

Hyperthyroïdie
Étiologies
Maladie de Basedow*
Goitre multinodulaire toxique*
Adénome toxique (unique)*
Thyroïdites
Iode exogène et médicaments contenant de l'iode, par exemple l'amiodarone
Prise excessive d'hormones thyroïdiennes T4 ou T3
Tissu thyroïdien ectopique, par exemple au niveau ovarien métastases de cancers thyroïdiens
hCG-dépendante : choriocarcinome
TSH-dépendante : tumeur hypophysaire
* Ces étiologies représentent plus de 90 % des cas
Signes cliniques
Amaigrissement (avec conservation de l'appétit)
Hypersudation, thermophobie
Fatigue
Palpitations : tachycardie sinusale et fibrillation auriculaire
Angor, insuffisance cardiaque (secondaire à un haut débit)
Agitation, tremblement
Faiblesse musculaire globale, myopathie proximale
Diarrhée
Oligoménorrhée, infertilité
Goitre
Rétraction palpébrale, asynergie palpébrale

Figure 9.11 Étiologies et signes cliniques de l'hyperthyroïdie. L'œdème des paupières, le proptosis, la diplopie, l'ophthalmoplégie, l'ulcération cornéenne, la perte d'acuité visuelle, le myxœdème prétibial et l'acropathie thyroïdienne sont des caractéristiques spécifiques de la maladie de Basedow.

Cas clinique 9.2

Une kinésithérapeute âgée de 24 ans consulte son médecin généraliste en raison d'un problème de moiteur cutanée excessive, qui l'embarrasse dans son milieu professionnel. Elle s'inquiète également d'une protrusion des globes oculaires et d'une perte de poids, en dépit d'un appétit inchangé. À l'examen, son médecin note une fréquence cardiaque au repos à 92 par minute, ainsi qu'une augmentation modérée du volume de la thyroïde.

Bilan

Sérum :	TSH	< 0,1 mU/l
	T4l	34 pmol/l
	T3l	12 pmol/l

La scintigraphie thyroïdienne confirme l'augmentation de volume de la glande, et montre une captation uniforme. On trouve également des autoanticorps antiperoxydase et antithyroglobuline à titre élevé dans le sérum.

Commentaires

Les concentrations élevées en T3l et en T4l, associées à une TSH basse, orientent le diagnostic vers un syndrome de thyrotoxicose, et la présence d'autoanticorps ainsi que l'aspect en scintigraphie sont caractéristiques de la maladie de Basedow. Les signes cliniques observés sont également classiques dans les thyrotoxicoses (voir figure 9.11) mais il peut arriver qu'ils soient plus atypiques dans les anomalies modérées ou chez la personne âgée. Ils peuvent suggérer un état d'anxiété (voir cas clinique 9.3). Quelques signes cliniques sont spécifiques de la maladie de Basedow et peuvent évoluer indépendamment de l'état d'hyperthyroïdie. Les patients peuvent avoir les manifestations oculaires de la maladie de Basedow (exophtalmie basedowienne) et se trouver encore cliniquement en euthyroïdie. Toutefois, la TSH est généralement effondrée, même si la T3l n'est pas encore élevée, et ces patients finissent à la longue par développer un syndrome thyrotoxique clinique et biologique. L'association d'une TSH effondrée et d'une T3l normale ou dans les valeurs hautes de l'intervalle de référence (hyperthyroïdie infraclinique ou « limite ») peut se rencontrer dans les stades précoces de la maladie de Basedow et des autres causes de thyrotoxicose.

soit immunosuppresseur, il n'a probablement pas d'action significative sur le mécanisme pathogénique de la maladie de Basedow.

Les antithyroïdiens de synthèse sont d'abord administrés à forte posologie, mais dès que le patient atteint l'état d'euthyroïdie, une décroissance posologique est souvent réalisée. Une autre possibilité est de maintenir une posologie élevée du médicament choisi et de donner de la thyroxine à dose substitutive, par exemple 150 µg/j (blocage et substitution).

La maladie de Basedow non traitée évolue sous forme de rémissions et de rechutes. Certains patients (30–40 %) ont seulement un épisode d'hyperthyroïdie. On donne généralement les antithyroïdiens de synthèse sur une période allant de 18 mois à 2 ans. Le statut thyroïdien est évalué pendant et après le traitement. En cas de rechute, on réalise un autre cycle de traitement ou l'on modifie la prise en charge.

Le suivi à long terme des patients traités pour une maladie de Basedow est essentiel. Les patients traités par antithyroïdiens de synthèse font parfois des rechutes, de temps en temps plusieurs années après ; certains, au contraire, tombent en hypothyroïdie. Il peut également y avoir des rechutes en cas de traitement chirurgical ou à l'iode radioactif. Jusqu'à 35 % des patients opérés et la majorité des patients traités par l'iode radioactif tombent ainsi en hypothyroïdie, parfois 10 ans ou même plus après le traitement. L'hypothyroïdie qui s'installe dans les 6 mois suivant l'opération ou le traitement par l'iode radioactif peut être transitoire, mais les anomalies du bilan thyroïdien, en particulier l'élévation modérée de TSH, associée à des concentrations plasmatiques normales en T4l et en T3l, peuvent persister jusqu'à ce que le patient redevienne cliniquement euthyroïdien. Cela est illustré par la figure 9.12.

L'autoanticorps stimulant retrouvé dans la maladie de Basedow est une immunoglobuline de type IgG. Chez une femme enceinte atteinte de maladie de Basedow, il peut traverser le placenta et entraîner une hyperthyroïdie néonatale, même si la mère est en état d'euthyroïdie. L'hyperthyroïdie néonatale est un phénomène transitoire, car les immunoglobulines maternelles sont progressivement éliminées de la circulation du nouveau-né, mais un traitement peut toutefois être nécessaire à court terme.

Une hyperthyroïdie biologique transitoire (généralement asymptomatique) survient chez 5 % des femmes après la grossesse. Les variations observées sont en principe maximales dans les 3 mois qui suivent la délivrance et sont fréquemment suivies par une hypothyroïdie symptomatique (parfois persistante) entre le 4e et le 6e mois.

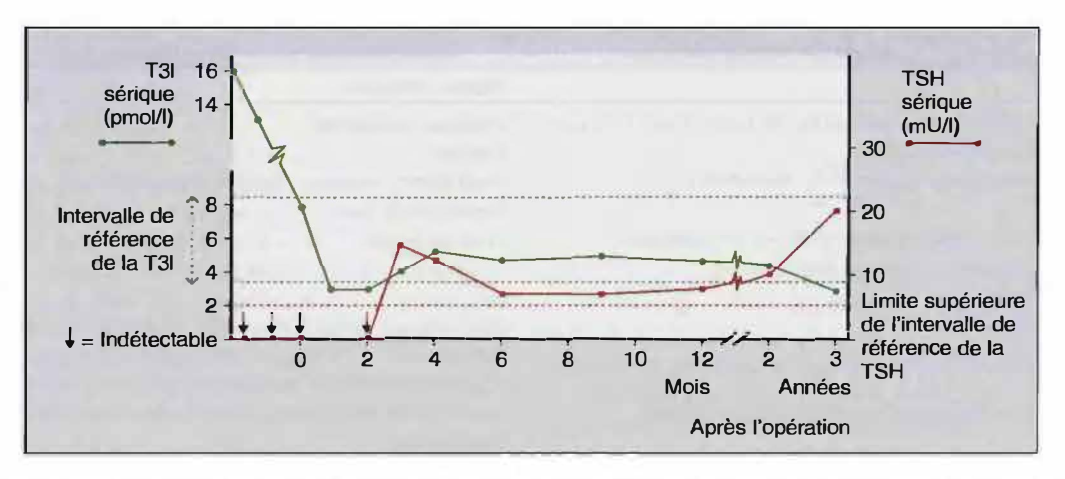


Figure 9.12 Variations des concentrations sériques de T3l et de TSH après thyroïdectomie partielle dans un contexte de maladie de Basedow. Avant l'opération, le patient a été ramené en euthyroïdie par des antithyroïdiens de synthèse. Au départ, la sécrétion de TSH est abolie, puis elle augmente en réponse à la concentration basse en T3l. Une sécrétion normale d'hormones thyroïdiennes par le tissu thyroïdien résiduel se maintient par stimulation de la TSH, puis par la suite, le patient devient hypothyroïdien, comme l'indique l'augmentation de la TSH. Une hypothyroïdie peut également se développer chez les patients traités par les antithyroïdiens de synthèse ou l'iode radioactif.

Hypothyroïdie

Il existe de nombreuses causes d'hypothyroïdie primaire (figure 9.13) mais l'hypothyroïdie peut être également secondaire à un phénomène d'hypostimulation, dans les pathologies hypophysaires et hypothalamiques. Il est cependant rare d'avoir des signes cliniques d'hypothyroïdie isolée chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire. La cause la plus fréquente d'hypothyroïdie est le myxœdème idiopathique, résultat final de la destruction auto-immune de la glande. Les manifestations cliniques (figure 9.13) sont variables, de sorte que le patient peut être adressé à n'importe quel service hospitalier.

Le diagnostic clinique est confirmé par une concentration plasmatique en TSH élevée (sauf si l'hypothyroïdie est secondaire à un hypopituitarisme) et une concentration en T4l abaissée. Le dosage de T3 est sans valeur diagnostique dans l'hypothyroïdie (voir p. 158).

L'hypothyroïdie est traitée par des hormones thyroïdiennes de substitution, classiquement la T4. On commence généralement par une posologie faible (par exemple 50 µg/j), que l'on augmente toutes les 4 à 6 semaines sur la base des résultats du bilan thyroïdien. Chez les personnes âgées ou les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique, la dose initiale doit être plus faible (par exemple 25 µg). Il y a en effet un risque que l'augmentation du métabolisme de base et de la consommation d'oxygène, consécutive au traitement substitutif, favorise la survenue d'une angine de poitrine ou d'un infarctus du myocarde. La triiodothyronine a un délai d'action plus court et doit être utilisée préférentiellement dans le traitement initial des patients en coma myxœdémateux (voir ci-dessous).

Au laboratoire, la thérapeutique de substitution est guidée par le dosage de TSH plasmatique et, en cas d'anormalité, par celui de T4l (T3l pour les patients traités par la T3). Idéalement, la substitution doit se traduire par un maintien de la TSH dans l'intervalle de référence. Une concentration trop élevée indique une substitution insuffisante ; une TSH effondrée est un signe de surdosage, avec un risque de fibrillation auriculaire et, potentiellement, d'ostéoporose. Chez les patients traités par la T4, les valeurs plasmatiques associées à un état d'euthyroïdie clinique sont généralement un peu plus élevées que celles correspondant normalement à l'euthyroïdie, parce qu'il n'y a pas de contribution de T3 sécrétée à l'activité hormonale endogène. Si l'on modifie la posologie, les résultats du bilan thyroïdien peuvent ne pas se stabiliser immédiatement. Quand on met en place le traitement, la diminution attendue de TSH survient après l'augmentation de T4l et, si la TSH s'effondre à la suite d'un surdosage, il peut se passer des mois avant d'obtenir à nouveau une réactivité normale à la T4.

On doit mesurer annuellement la TSH afin de vérifier la compliance au traitement et son efficacité et, en cas d'anomalie, la T4l. Classiquement, les patients non compliants, qui prennent leur médicament avec régularité seulement quelques jours avant l'analyse, présentent une TSH élevée mais une T4l normale ou même élevée.

Il arrive que des patients hypothyroïdiens se présentent aux urgences dans un état stuporeux et en hypothermie. Ce « coma myxœdémateux » présente une mortalité élevée. En plus de la thérapeutique substitutive,

Hypothyroïdie	
Étiologies	**Signes cliniques**
Myxœdème idiopathique (peut représenter le stade terminal de la maladie de Hashimoto)*	Asthénie, fatigabilité Frilosité
Hypothyroïdie auto-immune (thyroïdite de Hashimoto)*	Peau sèche, épaissie, cheveux secs clairsemés Raucité de la voix
Thyroïdectomie, iode radioactif, antithyroïdiens de synthèse (par exemple carbimazole) et autres médicaments (par exemple lithium)*	Prise de poids
Formes congénitales	Diminution de la force musculaire et ralentissement des réflexes
Troubles de l'hormonosynthèse	Signes divers : anémie, typiquement macrocytaire, non mégaloblastique mais pemicieuse dans 10 % des cas
Formes secondaires (hypophysaires ou hypothalamiques)	Troubles psychologiques (accès de démence, psychose) Constipation
Carence en iode	Bradycardie, angor, péricardite Rigidité musculaire Syndrome du canal carpien Infertilité, ménorragie, galactorrhée

* Plus de 90 % des cas

Figure 9.13 Étiologies et signes cliniques de l'hypothyroïdie. L'hypothyroïdie de l'enfant peut s'accompagner d'un retard de croissance, d'une puberté différée ou d'une altération des capacités intellectuelles.

généralement par la T3, on doit traiter une éventuelle insuffisance surrénalienne concomitante par l'hydrocortisone, prendre en charge toute infection, insuffisance cardiaque ou désordre électrolytique, et restaurer la température corporelle.

Thyroïdites

L'inflammation de la thyroïde, ou thyroïdite, peut être due à une infection (généralement virale) ou à une pathologie auto-immune. Dans les thyroïdites virales,

Cas clinique 9.3

Peu après ses examens de fin d'année, une étudiante en médecine présente des troubles du sommeil, une tachycardie avec palpitations, et remarque que ses mains sont chaudes et moites. Son médecin pense que les symptômes observés sont des manifestations d'anxiété, mais lui prescrit malgré tout une prise de sang en vue d'un bilan thyroïdien.

Bilan

Sérum :	TSH	1,3 mU/l
	T4	165 nmol/l
	T3	2,9 nmol/l
	T4l	24 pmol/l

Ces résultats ne permettant pas de trancher, un test à la TRH est réalisé.

Sérum TSH :	0 min	1,2 mU/l
	20 min	5,4 mU/l
	60 min	3,1 mU/l

Commentaires

Le cas de cette patiente illustre bien les problèmes posés par l'effet des modifications de concentration en protéines porteuses sur le dosage des hormones thyroïdiennes totales.

La T4 totale est élevée et la T3 à la limite supérieure de la normale ; la T4 libre est également proche de la limite supérieure de l'intervalle de référence ; ces résultats sont compatibles avec un syndrome de thyrotoxicose modéré ou pris à un stade précoce. Cependant, la valeur normale de TSH suggère que la patiente est en euthyroïdie, ce qui est confirmé par le profil de réponse normal du test à la TRH (cette conclusion pouvait être déduite d'emblée de la valeur basale de TSH). La patiente était en fait sous contraception orale et l'augmentation consécutive de la concentration plasmatique en TBG explique le résultat discordant obtenu pour le dosage des hormones totales.

Comme nous l'avons vu page 160, le test à la TRH est rarement plus informatif qu'un simple dosage de TSH, sauf dans une suspicion de pathologie hypophysaire.

Cas clinique 9.4

Un cadre supérieur de la fonction publique est amené à consulter en raison d'un comportement de plus en plus déroutant. Il a l'impression de « tourner au ralenti », de devenir hésitant et a abandonné sa partie quotidienne de squash, sous prétexte qu'il n'a plus d'énergie pour cela. Alors que, par le passé, il agaçait ses collègues en ouvrant les fenêtres même par temps de froid, il exige maintenant qu'elles restent toujours fermées. Son allure a changé, sa peau est cireuse et ses cheveux secs et ternes.

Son médecin généraliste suspecte une hypothyroïdie et met au jour des problèmes récents de constipation, en plus des signes déjà évoqués. Une bradycardie est également présente et quand les réflexes périphériques sont testés, une lenteur à la décontraction est notée lors de la percussion des achilléens. Il n'y a pas de goitre.

Bilan

Sérum :	TSH	> 100 mU/l
	T4l	3,9 pmol/l

Commentaires

Le diagnostic clinique d'hypothyroïdie est confirmé par la valeur très élevée de TSH, témoin de l'absence de rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes circulantes. Dans cette situation, le dosage de T4l n'est pas utile au diagnostic bien que, comme nous le mentionnons page 158, de nombreux laboratoires mesurent de façon systématique la TSH et la T4l dans le bilan thyroïdien.

associées au virus Coxsackie, au virus des oreillons et aux adénovirus, l'inflammation se traduit par une lyse cellulaire avec libération de substance colloïde de réserve, et il y a une augmentation de la concentration des hormones thyroïdiennes dans le sang. Les patients peuvent présenter, de façon transitoire et atténuée, un syndrome thyrotoxique. Cette phase peut durer jusqu'à 6 semaines et elle est suivie d'une période de durée similaire pendant laquelle la production d'hormones thyroïdiennes peut diminuer, généralement pas assez pour avoir une traduction clinique. Par la suite, la fonction normale est restaurée.

Cas clinique 9.5

Une femme d'affaire âgée de 55 ans se rend à la visite usuelle de médecine du travail. De nombreux examens sont pratiqués, dont un bilan thyroïdien.

Bilan

sérum :	TSH	8 mU/l
	T4l	12 pmol/l

Commentaires

La concentration en TSH est modérément élevée, et celle en T4l, bien que dans l'intervalle de référence, est proche de la limite inférieure, ce qui est compatible avec un diagnostic d'hypothyroïdie modérée, ou prise à un stade précoce. L'insuffisance thyroïdienne est parfois une situation trompeuse et une fonctionnalité suffisante peut être maintenue par une augmentation de la sécrétion de TSH dans les stades précoces. La détermination de la T4l n'est pas nécessairement contributive pour la prise en charge, du moins dans l'immédiat.

Les patients présentant une hypothyroïdie limite doivent être traités s'ils sont symptomatiques, mais dans la mesure où tous les patients n'évoluent pas vers une hypothyroïdie franche, on a pour habitude, lorsqu'ils sont asymptomatiques, de les revoir au bout de 4 à 6 mois et, s'ils restent asymptomatiques, de les traiter seulement si la TSH plasmatique est supérieure à 10 mU/l. On doit rechercher la présence d'autoanticorps antithyroïdiens dans les cas limites. S'ils sont présents à titre élevé, de nombreux praticiens instaurent un traitement de substitution même en l'absence de symptômes, en considérant que la probabilité d'évolution en hypothyroïdie franche est importante. Dans le cas présent, le traitement par la thyroxine n'a pas été proposé au début, mais 6 mois après, la concentration en TSH était de 29 mU/l et celle en T4l de 9 pmol/l. Après avoir commencé son traitement, la patiente a réalisé qu'elle devait être « à plat » depuis un certain temps déjà. Dans la mesure où les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont souvent non spécifiques, les patients se rendent parfois compte de leur présence rétrospectivement, dès lors qu'ils ont commencé la thérapeutique de substitution.

La thyroïdite de Hashimoto, une pathologie auto-immune, est classée dans les causes d'hypothyroïdie. On retrouve des autoanticorps à un titre élevé, et cette pathologie est le plus souvent associée à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organes. Une hyperthyroïdie transitoire peut survenir, très rarement, en début d'évolution, en relation, comme dans les thyroïdites virales, avec la libération de substance colloïde de réserve résultant de la lyse cellulaire.

Goitre et cancer de la thyroïde

Le goitre, qui se définit cliniquement comme une augmentation de volume de la thyroïde, se rencontre chez les patients hyperthyroïdiens (par exemple, dans la maladie de Basedow, le goitre multinodulaire toxique ou l'adénome thyroïdien), les patients hypothyroïdiens (par exemple dans la thyroïdite de Hashimoto ou le déficit en iode) et les sujets euthyroïdiens présentant des tumeurs bénignes ou malignes de la glande. Il peut y avoir une augmentation de volume de la thyroïde au cours de l'adolescence, sans modification fonctionnelle, mais sinon, il convient de réaliser un bilan thyroïdien chez tous les patients présentant un goitre, même s'ils paraissent en euthyroïdie, dans la mesure où les résultats peuvent orienter vers une étiologie particulière.

Le laboratoire de biochimie clinique n'intervient pas dans le diagnostic des cancers thyroïdiens, à l'exception du cancer médullaire sécrétant de la calcitonine. Quand les patients présentant un cancer thyroïdien sont traités par radiothérapie métabolique à l'iode et placés sous traitement substitutif par la thyroxine, l'efficacité du traitement peut être évaluée en mesurant la concentration plasmatique de la thyroglobuline. Dans la mesure où de petites quantités de thyroglobuline sont libérées de la glande en même temps que les hormones, on peut détecter une activité thyroïdienne résiduelle par la présence de thyroglobuline dans le plasma.

DÉPISTAGE DES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES

L'hypothyroïdie congénitale (le plus souvent en relation avec une agénésie ou une dysgénésie thyroïdiennes) est suffisamment sérieuse et fréquente (1 naissance sur 4000 au Royaume-Uni, et parfois beaucoup plus dans d'autres pays) pour justifier un dépistage de masse systématique. En l'absence de traitement, les enfants évoluent vers le crétinisme, avec un quotient intellectuel très bas, des troubles de la croissance et un déficit moteur. Le traitement substitutif par la T4 est simple et efficace mais doit être instauré le plus rapidement possible après la naissance, une fois qu'un diagnostic de certitude a été posé. La méthode de dépistage correspond au dosage de la TSH dans un échantillon de sang capillaire récolté sur une carte de Guthrie (voir p. 286) entre le 6e et le 8e jour de vie. Le dépistage de la phénylcétonurie est réalisé en même temps. La thyroxine maternelle traverse la barrière placentaire et peut interférer avec l'axe hypophyso-thyroïdien de l'enfant pendant une courte période après la naissance.

L'hypo- et l'hyperthyroïdie sont toutes les deux fréquentes chez la personne âgée (plutôt la première), avec une prévalence combinée d'environ 5 %. Dans la mesure où les deux situations peuvent être latentes ou atypiques chez le sujet âgé, on a essayé d'en réaliser un dépistage dans cette population. Toutefois, sur un plan pratique, l'influence des pathologies non thyroïdiennes sur les résultats du bilan thyroïdien rend cette approche très difficile à mettre en place à une grande échelle. Par ailleurs, alors qu'il est établi que l'association d'une élévation modérée de la TSH et de la présence d'autoanticorps indique une augmentation du risque de développer une hypothyroïdie clinique, les personnes présentant l'une ou l'autre de ces anomalies de façon isolée n'ont pas de modification significative du risque correspondant.

Résumé

- La glande thyroïde sécrète deux hormones iodées, la **thyroxine (T4)** et la **triiodothyronine** (T3). La T4 est sécrétée en plus grande quantité que la T3. Une partie de la T4 est métabolisée en T3 au niveau des tissus périphériques ; la T3 est plus active. La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont stimulées par l'hormone thyréostimulante hypophysaire (TSH). La libération de TSH est contrôlée à son tour par la thyrolibérine hypothalamique. La T4 et la T3 exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de TSH.
- Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à **une croissance** et à **un développement normaux** ; elles contrôlent également le **métabolisme de base** et stimulent de nombreux processus métaboliques.
- La T4 et la T3 sont très largement **liées à des protéines plasmatiques** (T4 dans une plus grande proportion que T3), comme la *thyroxine-binding globulin* (TBG), l'albumine et la préalbumine ; les fractions libres, physiologiquement actives, ne représentant que moins de 1 % de la totalité. Les facteurs qui influencent la concentration des protéines porteuses peuvent modifier les concentrations hormonales totales, sans affecter la fraction libre, et ainsi orienter à tort vers une anomalie de la fonction thyroïdienne.
- Le statut thyroïdien peut être évalué biologiquement par les **dosages plasmatiques de TSH et de T4l**, et aussi de T3l si l'on suspecte une hyperthyroïdie. **L'hypothyroïdie primaire se traduit de façon caractéristique par des**

concentrations plasmatiques hormonales basses (plus T4l que T3l) et une TSH élevée ; dans l'hyperthyroïdie, la TSH est fortement diminuée et la T3l ainsi que classiquement la T4l sont élevées. Les traitements médicamenteux et les autres pathologies perturbent fréquemment les résultats du bilan thyroïdien, qui sont parfois anormaux en l'absence de toute pathologie thyroïdienne.

- Les patients dysthyroïdiens présentent un tableau clinique en relation avec l'hyperactivité de la glande (**hyperthyroïdie**, se traduisant par un syndrome de thyrotoxicose) ou avec l'hypoactivité (**hypothyroïdie**, entraînant un myxœdème). Les deux situations ont des **manifestations systémiques très larges**. Dans les deux cas, il peut y avoir une augmentation de volume de la glande (goitre), mais on peut aussi avoir un goitre en état d'euthyroïdie. L'hyper- et l'hypothyroïdie sont fréquemment la conséquence d'un processus auto-immun, même s'il y a beaucoup d'autres causes. La mise en évidence d'autoanticorps spécifiques peut avoir une valeur diagnostique intéressante dans les pathologies thyroïdiennes. Concernant l'hyperthyroïdie, les possibilités thérapeutiques comprennent les antithyroïdiens de synthèse, l'iode radiocatif et la chirurgie ; l'hypothyroïdie se traite par thérapeutique de substitution.
- La thyroïde sécrète aussi la **calcitonine**, une hormone polypeptidique qui joue un rôle secondaire dans l'homéostasie calcique.

Chapitre 10

GONADES

INTRODUCTION

Androgènes et fonction testiculaire

Les testicules sont responsables de la synthèse des hormones sexuelles mâles (androgènes) et de la production des spermatozoïdes. L'hormone mâle la plus importante, à la fois en termes de puissance et de quantité sécrétée, est la testostérone. Les autres androgènes testiculaires comprennent l'androstènedione et la déhydroépiandrostérone (DHEA). Ces androgènes moins puissants sont également sécrétés par les glandes surrénales, mais la sécrétion d'androgènes surrénaliens ne paraît pas significative sur le plan physiologique chez l'homme. Chez la femme, toutefois, elle contribue au développement de certains caractères sexuels secondaires, notamment la croissance de la puberté pubienne et axillaire. L'incidence pathologique d'une augmentation de la sécrétion des androgènes surrénaliens est abordée au chapitre 8 ainsi qu'à la page 178.

La testostérone est une hormone anabolisante puissante. Elle est essentielle à la fois au développement des caractères sexuels secondaires chez l'homme et à la spermatogenèse. Elle est sécrétée par les cellules de Leydig des testicules, sous l'influence de l'hormone lutéinisante (LH). La spermatogenèse dépend en outre de la fonction des cellules de Sertoli des tubules séminifères des testicules. Ces cellules sont sous la dépendance de l'hormone folliculostimulante (FSH) ; elles sécrètent l'inhibine, qui inhibe la sécrétion de FSH, et la protéine porteuse des androgènes, dont la fonction est probablement d'assurer une concentration locale appropriée en testostérone.

Dans le plasma, les concentrations de testostérone sont très basses avant la puberté, puis elles augmentent rapidement pour atteindre les valeurs adultes. La concentration peut diminuer modérément chez la personne âgée.

Dans la circulation, environ 97 % de la testostérone sont liés aux protéines, principalement à la *sex hormone-binding globulin* (SHBG) et, à un moindre degré, à l'albumine. La fraction libre est immédiatement disponible pour les tissus ; l'albumine fixe la testostérone moins fortement que la SHBG, de sorte que la fraction liée à l'albumine peut être en partie disponible. La testostérone libre est considérée comme un meilleur indicateur de la disponibilité des androgènes que la totale, mais son dosage est techniquement difficile ; en pratique, le rapport calculé testostérone/SHBG est utilisé comme indice du statut en testostérone libre. L'activité biologique de la testostérone est essentiellement due à la dihydrotestostérone (DHT). Celle-ci se forme à partir de la testostérone au niveau des tissus cibles, selon une réaction catalysée par l'enzyme 5α-réductase. Dans l'affection rare caractérisée par un déficit de cette enzyme, la DHT ne peut pas se former ; l'appareil génital interne masculin se développe normalement (le développement du canal de Wolff chez le fœtus est dépendant de la testostérone) mais la virilisation, qui implique la DHT, est incomplète. Dans les états d'insensibilité aux androgènes, les défauts des récepteurs de la testostérone ou de la DHT, ou bien des deux à la fois, déterminent tout un ensemble d'anomalies allant de la gynécomastie au pseudohermaphrodisme.

La testostérone est également présente chez la femme, à des concentrations beaucoup plus basses, dont environ un tiers dérive des ovaires et le reste du métabolisme des androgènes surrénaliens.

Des méthodes de dosage spécifiques sont disponibles pour la testostérone, la DHT et les autres androgènes, ainsi que la SHBG. Le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires – métabolites de l'androstènedione et de la testostérone – est aujourd'hui obsolète.

Estrogènes et fonction ovarienne

Le contrôle cyclique de la fonction ovarienne au cours de la période de fertilité est abordé au chapitre 7. La principale hormone ovarienne est le 17β-estradiol, mais on note également une certaine production d'estrone par les ovaires. Les estrogènes sont également sécrétés par le corps jaune et le placenta.

Les estrogènes sont responsables du développement de nombreux caractères sexuels secondaires féminins. Ils stimulent également la croissance des follicules ovariens et la prolifération de l'endomètre utérin au cours de la première partie du cycle menstruel. Ils ont une action importante sur la muqueuse cervicale et l'épithélium vaginal, et sur d'autres fonctions associées à la reproduction.

Les concentrations plasmatiques des estrogènes sont basses avant la puberté. Au cours de la puberté, la synthèse des estrogènes augmente et des variations cycliques de concentration surviennent alors jusqu'à la ménopause, en dehors du contexte de la grossesse. Après la ménopause, la seule source d'estrogènes est le métabolisme des androgènes surrénaliens ; les concentrations plasmatiques chutent à des niveaux très bas. Dans le plasma, les estrogènes sont transportés en liaison aux protéines, 60 % à l'albumine et le reste à la SHBG. Seuls 2–3 % restent sous forme libre. Les estrogènes stimulent la synthèse de SHBG et celle d'autres protéines de transport, en particulier la *thyroxine-binding globulin* (TBG) et la transcortine, et augmentent ainsi les concentrations en thyroxine totale et en cortisol total dans le plasma.

Une augmentation progressive des estrogènes ou le maintien de concentrations élevées, ainsi que de la progestérone, inhibent la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires par rétrocontrôle négatif, alors que l'augmentation rapide de la concentration des estrogènes qui survient avant l'ovulation stimule la sécrétion de LH (rétrocontrôle positif).

L'estradiol est présent physiologiquement à faible concentration dans le plasma chez l'homme. Environ un tiers est sécrété par les testicules, le reste dérivant du métabolisme de la testostérone dans le foie et le tissu adipeux.

Progestérone

La progestérone est un intermédiaire important de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes, mais elle est sécrétée de façon significative seulement par le corps jaune et le placenta. Sa concentration plasmatique augmente au cours de la deuxième partie du cycle menstruel, puis chute rapidement, en dehors de la conception. Dans le plasma, elle est liée de façon importante à l'albumine et à la transcortine ; seuls 1–2 % sont libres. La progestérone a de nombreux effets importants sur l'utérus, comme la préparation de l'endomètre à l'implantation lors de la conception, et aussi sur le col, le vagin et les seins. Elle est pyrogène et intervient dans l'augmentation de la température corporelle basale lors

de l'ovulation. On peut doser la progestérone dans le plasma et ce dosage est prescrit dans l'exploration de l'infertilité chez la femme (voir p. 181).

Sex hormone-binding globulin (SHBG)

Dans le plasma, la SHBG fixe à la fois la testostérone et l'estradiol, avec cependant une plus forte affinité pour la testostérone. La concentration plasmatique de SHBG chez l'homme est environ la moitié de celle chez la femme. Les facteurs susceptibles de modifier la concentration de SHBG (figure 10.1) affectent le rapport de la testostérone libre à l'estradiol libre. Si la concentration de SHBG diminue, le rapport testostérone libre/estradiol libre augmente, même s'il y a une augmentation absolue de la concentration des deux hormones. Si la concentration de SHBG augmente, le rapport diminue. Ainsi, quel que soit le sexe, la conséquence d'une augmentation de la SHBG est l'augmentation des effets estrogéno-dépendants, tandis qu'une diminution de la SHBG augmente les effets androgéniques (figure 10.2).

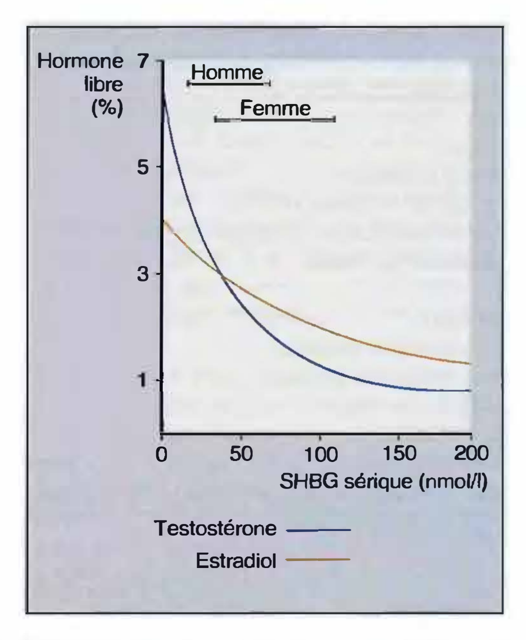


Figure 10.2 Effet d'une variation de la concentration sérique de SHBG sur les concentrations en estradiol et en testostérone libres. Une diminution de la SHBG entraîne une augmentation de la concentration de testostérone libre plus importante que celle d'estradiol libre, et présente donc globalement un effet androgénique ; une augmentation de la concentration de SHBG a un effet anti-androgénique. Les intervalles de référence de la SHBG chez l'homme et la femme sont représentés.

DÉSORDRES DE LA FONCTION GONADIQUE MASCULINE

Puberté différée et hypogonadisme chez l'homme

Il est rare pour un garçon de commencer la puberté avant l'âge de 9 ans. La puberté précoce est abordée au chapitre 21. Les garçons qui n'ont pas commencé leur puberté vers l'âge de 14 ans sont dits en puberté différée ou retardée. Ils sont amenés en consultation bien souvent avant cet âge, plus fréquemment pour un problème de petite taille (qui résulte du retard du pic de croissance pubertaire) que pour un souci de développement des caractères sexuels. La puberté différée peut être de nature constitutionnelle (c'est-à-dire idiopathique, souvent en relation avec un contexte familial), liée à une pathologie chronique (par exemple maladie cœliaque, mucoviscidose), ou bien la conséquence d'un hypogonadisme. Une puberté différée doit faire l'objet d'une exploration attentive, afin de dépister toute situation pathologique ; la forme constitutionnelle représente essentiellement un diagnostic d'exclusion.

Le terme « hypogonadisme » fait référence à un déficit de la spermatogenèse ou de la production de testostérone, ou bien aux deux à la fois. Il peut être primaire (c'est-à-dire dû à une pathologie testiculaire) ou bien secondaire à une maladie hypophysaire ou hypothalamique. L'hypogonadisme primaire est parfois appelé « hypogonadisme hypergonadotrope » (le rétrocontrôle détermine une augmentation de la sécrétion des gonadotrophines) et la forme secondaire, « hypogonadisme hypogonadotrope » (l'hypogonadisme est une conséquence de la diminution de la sécrétion des gonadotrophines, en relation avec une pathologie hypophysaire ou hypothalamique). Quelques étiologies sont mentionnées sur la figure 10.3. L'hypogonadisme primaire peut être dû à un déficit fonctionnel isolé des tubules séminifères ou des cellules de Leydig, ou bien des deux à la fois. La première cause conduit à une infertilité par diminution de la production des spermatozoïdes, mais la masculini-

Facteurs affectant la concentration de la *sex hormone-binding globulin*
Augmentation
Estrogènes
Hyperthyroïdie
Cirrhose hépatique
Diminution
Androgènes
Hypothyroïdie
Glucocorticoïdes
Malnutrition et malabsorption
États de fuites protéiques
Obésité, en particulier chez la femme

Figure 10.1 Facteurs entraînant une augmentation ou une diminution de la concentration plasmatique de la *sex hormone-binding globulin* (SHBG).

Quelques causes d'hypogonadisme masculin
Primaire (testostérone sérique ↓ ; FSH et LH ↑)
Congénital
Par exemple :
Agénésie testiculaire
Syndrome de Klinefelter (47XXY)
Déficit en 5α-réductase ou autres enzymes
Cryptorchidie non traitée
Acquis
Par exemple :
Orchite bilatérale (oreillons)
Torsion testiculaire bilatérale
Irradiation
Cytotoxiques
Varicocèle bilatéral
Secondaire (testostérone sérique ↓ ; FSH et LH normales ou ↓)
Atteinte hypophysaire
Par exemple :
Tumeurs (notamment celles entraînant une hyperprolactinémie)
Panhypopituitarisme
Atteinte hypothalamique
Par exemple syndrome de Kallmann

Figure 10.3 Quelques causes d'hypogonadisme masculin.

sation est habituellement normale. Le déficit de la fonction des cellules de Leydig, au contraire, entraîne une insuffisance des fonctions dépendantes de la testostérone, dont la spermatogenèse. Les effets d'une diminution de la sécrétion de testostérone sont fonction de l'âge d'apparition de l'affection. Les caractères sexuels secondaires sont en partie préservés si la sécrétion est abolie après la puberté.

Les caractéristiques biochimiques de base qui permettent de distinguer un hypogonadisme primaire d'une forme secondaire ne sont pas toujours clairement différenciées. Cela vient en partie du fait que la plupart des trousses de dosage des gonadotrophines ne sont pas suffisamment sensibles dans les valeurs basses. La sécrétion des gonadotrophines et celle de la testostérone sont pulsatiles. Lorsque l'on veut déterminer les concentrations basales ou les effets d'une stimulation chronique, l'on devrait idéalement réaliser les dosages sur plusieurs prélèvements sanguins, recueillis sur une période d'une heure.

L'utilisation des tests de stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique dans l'hypogonadisme est abordée dans le cas clinique 10.1.

Bien que les tests biochimiques contribuent à la détermination de l'origine primaire ou secondaire d'une insuffisance gonadique, ils sont moins utiles au diagnostic biologique de l'hypogonadisme primaire. En général, les déficits des tubules séminifères sont associés à une augmentation de la concentration plasmatique de FSH ; les déficits des cellules de Leydig sont associés à une augmentation de la concentration plasmatique de LH. L'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG), dont l'action est similaire à celle de la LH, peut être utilisée pour tester la fonction des cellules de Leydig (figure 10.4). L'analyse du sperme donne une indication de la fonction séminifère et l'on peut réaliser une biopsie testiculaire chez les patients présentant une diminution de la numération des spermatozoïdes, si l'origine clinique est incertaine. Un examen clinique attentif est déterminant dans tous les cas d'insuffisance gonadique.

Chez l'homme, le traitement de l'hypogonadisme doit viser en priorité la cause sous-jacente, toutes les fois où cela est possible. On donne de la testostérone dans les syndromes de déficit correspondants, mais si c'est la fertilité qui est visée, on prescrit un traitement substitutif par gonadotrophines ou, dans les affections hypothalamiques, par GnRH (*gonadotrophin-releasing hormone* [hormone de libération des gonadotrophines]). Même dans les pubertés différées constitutionnelles, une cure de testostérone peut être bénéfique et donner l'impulsion nécessaire au déclenchement de la puberté, qui se poursuit souvent après de façon naturelle.

Gynécomastie

Le développement de la poitrine chez l'homme est habituellement lié à une perturbation de l'équilibre entre les estrogènes et les androgènes. Il peut survenir de façon physiologique chez les nouveau-nés, en conséquence d'une exposition aux estrogènes maternels. Au cours de la puberté, environ 50 % des garçons normaux développent une gynécomastie due à une augmentation relative transitoire de la sécrétion des estrogènes par rapport à celle des androgènes. Dans les deux cas, la gynécomastie est spontanément résolutive. Une gynécomastie modérée peut aussi survenir chez le sujet âgé, suite à la diminution de la sécrétion de testostérone.

Une gynécomastie survenant dans tout autre contexte doit être considérée comme pathologique. Les causes principales sont énumérées sur la figure 10.5. Des médicaments sont responsables chez 10–20 % des patients. L'étiologie est parfois déduite de l'interrogatoire ou de l'examen clinique. Les explorations qui peuvent contribuer au diagnostic étiologique comprennent les dosages plasmatiques de la testostérone, de l'estradiol, des gonadotrophines, de l'hCG, de la SHBG et de la prolactine, ainsi que les tests des fonctions rénale, hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et hypophysaire. Un caryotype est requis pour le diagnostic du syndrome de Klinefelter, dans lequel un chromosome X additionnel est présent (47XXY) ; l'imagerie du thorax et du crâne peut également être contributive.

Cas clinique 10.1

Un homme âgé de 20 ans consulte pour impuissance. À l'examen, il présente une morphologie eunuchoïde ; la pilosité pubienne et axillaire est clairsemée, les organes génitaux sont infantiles, le développement musculaire est limité et l'envergure est supérieure à la taille, avec une distance symphyse pubienne–sol (segment inférieur) plus grande que la distance sommet du crâne–symphyse pubienne (segment supérieur).

Bilan

Sérum :	Testostérone	3 nmol/l
	LH	< 1,5 U/l
	FSH	< 1,5 U/l

Test au clomifène (3 mg de citrate de clomifène/kg poids corporel/j pendant 7 j) :

Sérum :	LH	< 1,5 U/l
	FSH	< 1,5 U/l

Test à la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines) (100 µg de GnRH en IV) :

Temps (min)	FSH (U/l)	LH (U/l)
0	< 1,5	< 1,5
20	2,0	2,0
60	2,5	3,0

(Après 100 µg de GnRH en sous-cutané par jour pendant 2 semaines)

0	3,5	4,5
20	8.4	21,5
60	4,5	8,0

Commentaires

Il arrive que des garçons présentant une puberté différée constitutionnelle ne démarrent pas leur puberté avant l'âge de 16–18 ans, mais ce patient présente de toute évidence un hypogonadisme. Dans ce cas, les taux abaissés de testostérone et de gonadotrophines suggèrent une atteinte hypophysaire ou hypothalamique. Cela est confirmé par l'absence de réponse au clomifène. Cette molécule entre en compétition avec les stéroïdes gonadiques au niveau des récepteurs hypothalamiques et, chez l'homme normal, entraîne une augmentation de la sécrétion des gonadotrophines et donc de la sécrétion de testostérone. Les patients présentant des lésions hypophysaires ont souvent d'autres manifestations cliniques ou biochimiques en relation (aucune n'est relevée dans ce cas).

Le test à la GnRH est souvent utilisé pour différencier les étiologies hypophysaires et hypothalamiques d'hypogonadisme mais, en pratique, il présente un intérêt limité. Dans les atteintes hypophysaires, on s'attend à ce que les réponses de LH et de FSH à la GnRH soient diminuées ou abolies, mais elles peuvent aussi être normales. Dans les atteintes hypothalamiques, la réponse peut être différée (plus importante à la 60ᵉ min qu'à la 20ᵉ min, voir test à la TRH, p. 160), normale ou diminuée ; dans ce cas, elle est à la fois subnormale et différée. L'hypophyse peut être insensible à la GnRH exogène dans l'atteinte hypothalamique, et des injections répétées de l'hormone peuvent y remédier. Quand le test est répété après traitement préalable par GnRH, la réponse du patient est normale, suggérant une atteinte hypothalamique, plutôt qu'hypophysaire. On retrouve par ailleurs une anosmie (déficience de l'odorat). L'association de l'anosmie et de l'hypogonadisme hypogonadotrope est appelée le syndrome de Kallmann. L'aspect eunuchoïde est la conséquence directe du manque de testostérone ; la testostérone favorise la soudure épiphysaire et lorsque sa sécrétion est insuffisante, il y a une croissance continue des os longs, qui entraîne une disproportion par rapport à l'axe du squelette.

Si les concentrations de LH et de FSH avaient été élevées, sans évidence d'insuffisance testiculaire, l'étape suivante aurait été la détermination du caryotype, pour dépister un syndrome de Klinefelter.

DÉSORDRES DE LA FONCTION GONADIQUE FÉMININE

Puberté différée et hypogonadisme chez la femme

Peu de filles commencent leur puberté avant l'âge de 8 ans. La puberté précoce est abordée au chapitre 21. Une grande majorité entre dans la puberté approximativement vers l'âge de 13 ans. Les adolescentes présentant une puberté différée sont adressées en consultation le plus souvent en raison de l'absence de développement de la poitrine ou d'une aménorrhée (voir plus loin). Les filles sans développement mammaire vers l'âge de 13 ans ou présentant une aménorrhée primaire après l'âge de 15 ans doivent faire l'objet d'investigations complémentaires. Comme chez le garçon, la puberté différée constitutionnelle est essentiellement un diagnostic d'exclusion. Les causes pathologiques (voir figure 10.6) peuvent être divisées en hypogonadisme (hypergonadotrope, c'est-à-dire par insuffisance ovarienne primaire, et hypogonadotrope, c'est-à-dire secondaire à une affection hypothalamique ou hypophysaire) et pathologies chroniques (par exemple maladie cœliaque, insuffisance rénale chronique).

Les principes de traitement de l'hypogonadisme féminin sont similaires à ceux déjà vus chez l'homme : de faibles doses d'estrogènes oraux sont utilisées au départ pour promouvoir la féminisation, puis des séquences

Test à l'hormone chorionique gonadotrope (hCG)	
Protocole	**Résultats**
Jour 0 : 9 h ; prélèvement sanguin pour le dosage de la testostérone, donner 5000 U d'hCG en IM	Réponse normale : la concentration de testostérone plasmatique augmente jusqu'à la limite supérieure de l'intervalle de référence
Jour 4 : 9 h ; prélèvement sanguin pour le dosage de la testostérone	Insuffisance testiculaire primitive : réponse faible ou absence de réponse Insuffisance testiculaire secondaire : la réponse peut être normale

Figure 10.4 Test à l'hormone chorionique gonadotrope pour le diagnostic d'insuffisance testiculaire primaire.

d'estrogènes et de progestatifs sont prescrites pour induire les menstruations. Le traitement par gonadotrophines ou GnRH est utilisé pour stimuler l'ovulation.

Aménorrhée et oligoménorrhée

L'aménorrhée peut être primaire (dans ce cas, il n'y a jamais eu de menstruation) ou secondaire. L'oligoménorrhée fait référence à des règles peu abondantes ou peu fréquentes ; elle peut être due à des formes moins sévères de quelques causes d'aménorrhée. L'aménorrhée primaire peut représenter un élément du syndrome d'hypogonadisme féminin, mais peut aussi survenir chez les femmes normalement féminisées.

La cause la plus fréquente d'aménorrhée chez la femme en âge de procréer est la grossesse, et cette possibilité, même si elle est peu vraisemblable, doit toujours être vérifiée. La découverte d'une concentration plasmatique de LH apparemment élevée peut suggérer une grossesse avant que le test de grossesse ne soit réalisé : l'hormone chorionique gonadotrope entraîne une réaction croisée avec la plupart des méthodes de dosage de la LH.

À part la grossesse, l'aménorrhée chez une femme normalement féminisée est due le plus souvent à un dysfonctionnement hormonal qui détermine une insuffisance d'ovulation. Les étiologies comprennent les perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire, en relation avec une perte de poids (30–35 % des cas la plupart du temps) ou une hyperprolactinémie (10–12 %), mais 10 % des cas sont de nature idiopathique ; la dysfonction ovarienne (par exemple pathologie auto-immune conduisant à une ménopause précoce) (10–12 %)

Quelques causes de gynécomastie
Physiologiques
Période néonatale
Puberté
Vieillesse
Pathologiques
Augmentation des estrogènes
Par exemple maladie hépatique chronique*, stade terminal de l'insuffisance rénale, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie*, tumeurs
Diminution des androgènes
Par exemple syndrome de Klinefelter
Insensibilité aux androgènes
Par exemple testicule féminisant
Renutrition après jeûne (la sécrétion de LH est augmentée)
Iatrogènes
Estrogènes
Digoxine (se lie aux récepteurs des estrogènes)
Cytotoxiques (atteinte testiculaire)
Anti-androgènes (par exemple cyprotérone ; la spironolactone a une certaine activité anti-androgénique)
Autres classes (phénothiazines, méthyldopa, etc., mécanisme incertain)

Figure 10.5 Quelques causes de gynécomastie.
*L'augmentation de la SHBG peut y contribuer en diminuant la fraction libre de la testostérone.

Quelques causes d'hypogonadisme féminin
Primaire (estradiol sérique ↓ ; FSH et LH ↑)
Congénital
Par exemple syndrome de Turner (45XO) et variants syndrome de Noonan (46XX)
Acquis
Par exemple chimiothérapie/radiothérapie
Secondaire (estradiol sérique ↓ ; FSH et LH normales ou ↓)
Voir causes d'hypogonadisme masculin secondaire, figure 10.3

Figure 10.6 Quelques causes d'hypogonadisme féminin.

et l'augmentation de la production des androgènes (en particulier le syndrome des ovaires polykystiques et la forme tardive d'hyperplasie congénitale des surrénales) (30–35 %). La perte de poids peut entraîner une diminution de la pulsatilité de sécrétion de la GnRH et donc une diminution de la sécrétion de LH et de FSH. On observe presque toujours un arrêt des menstruations si la perte de poids place la patiente au-dessous de 75 % du poids idéal, et ce phénomène survient parfois avec des pertes plus modérées. Les menstruations régulières reviennent avec la reprise pondérale.

Un stress important ainsi que les programmes d'entraînement physique intenses, comme ceux pratiqués par les coureuses de fond, les danseuses classiques ou les gymnastes, peuvent aussi déterminer une aménorrhée, due probablement à des mécanismes neuro-endocriniens complexes, en plus de l'influence de la perte de poids.

L'aménorrhée due à une sécrétion excessive d'androgènes est souvent associée à un hirsutisme ou même à une virilisation. Ces situations sont abordées dans le paragraphe suivant.

Un dysfonctionnement utérin est une cause peu fréquente d'aménorrhée. Il peut être exclu, si nécessaire, par un test de provocation par un progestatif. Après prise orale d'acétate de médroxyprogestérone (10 mg par jour pendant 5 jours), la survenue d'un saignement vaginal 5 à 7 jours plus tard signifie que l'imprégnation estrogénique de l'utérus était satisfaisante. En l'absence de saignement, le test est répété, en donnant des estrogènes (éthinylestradiol, 50 mg par jour pendant 21 jours, en association à un progestatif sur les 5 derniers jours). L'absence de saignement signe un dysfonctionnement utérin. S'il y a un saignement, il s'agit d'un déficit estrogénique.

Le diagnostic des différentes étiologies hormonales d'aménorrhée nécessite des dosages plasmatiques de base de FSH, de LH et de prolactine. Une concentration élevée de FSH suggère une insuffisance ovarienne (ce dosage est plus sensible dans cette indication que celui de LH). Si la LH, mais pas la FSH, est élevée, et si la patiente n'est pas enceinte, le diagnostic le plus vraisemblable est celui du syndrome des ovaires polykystiques, et il faut réaliser une échographie pelvienne. Si les concentrations de LH et de FSH sont normales ou abaissées, on doit rechercher une pathologie hypothalamique ou hypophysaire, par imagerie et exploration fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de la même façon que celle décrite pour l'hypogonadisme masculin. Toutefois, comme chez l'homme, les résultats de ces tests ne permettent pas toujours de différencier les étiologies hypothalamiques et hypophysaires.

La prise en charge de l'aménorrhée dépend de l'étiologie, et de la nécessité ou non de rétablir la fertilité. Dans l'hyperprolactinémie, le traitement est de nature causale toutes les fois où cela est possible (par exemple suppression d'un médicament ou traitement d'une hypothyroïdie).

Dans les affections ovariennes, hypothalamiques ou hypophysaires, et lorsqu'il n'est pas nécessaire de retrouver une fertilité normale, des cycles alternés d'estrogènes (si la fonction utérine est normale) et de progestatifs sont prescrits en thérapeutique de substitution. Dans l'insuffisance ovarienne avérée, la grossesse n'est possible que par don d'ovules.

Si l'on désire rétablir une fertilité normale dans une insuffisance hypophysaire, on traite par injections de FSH et de LH ; l'hCG peut être requise pour mimer le pic de LH de milieu de cycle et stimuler l'ovulation. Un suivi attentif des concentrations plasmatiques d'estradiol est nécessaire pour détecter une hyperstimulation, associée à un risque de grossesse multiple et à la formation de kystes ovariens.

Les patientes présentant une insuffisance hypothalamique répondent parfois au clomifène. Cette molécule bloque les récepteurs de l'estradiol au niveau hypothalamique et peut stimuler la sécrétion de GnRH (et donc de LH et de FSH). Les patientes qui ne répondent pas sont traitées par GnRH. Le clomifène est aussi utilisé comme inducteur d'ovulation chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (OPK). Quand on ne peut pas déterminer l'origine hypothalamique ou hypophysaire, une réponse insuffisante à la GnRH suggère que l'aménorrhée est due à une insuffisance hypophysaire.

Un protocole d'exploration simple des causes endocriniennes d'aménorrhée est proposé à la figure 10.7.

Climatère

Durant le climatère, une insuffisance ovarienne progressive entraîne une diminution de la sécrétion des estrogènes ovariens et, finalement, les menstruations s'arrêtent ; la ménopause est la dernière période menstruelle. Les seuls estrogènes produits après la ménopause correspondent à la petite quantité qui dérive du métabolisme de l'androstènedione d'origine surrénalienne au niveau du tissu adipeux. Les concentrations plasmatiques des gonadotrophines hypophysaires s'élèvent de plus en plus, la FSH tendant à augmenter en premier ; cette évolution est un indicateur d'insuffisance ovarienne plus fiable que les concentrations plasmatiques des estrogènes, qui varient considérablement. Les modifications métaboliques qui surviennent après la ménopause comprennent l'augmentation des lipoprotéines de basse densité et de l'uricémie. Le déficit estrogénique est un facteur majeur qui contribue au développement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Beaucoup de femmes en postménopause prennent un traitement hormonal substitutif (THS). Celui-ci est efficace dans le contrôle des symptômes aigus de la ménopause

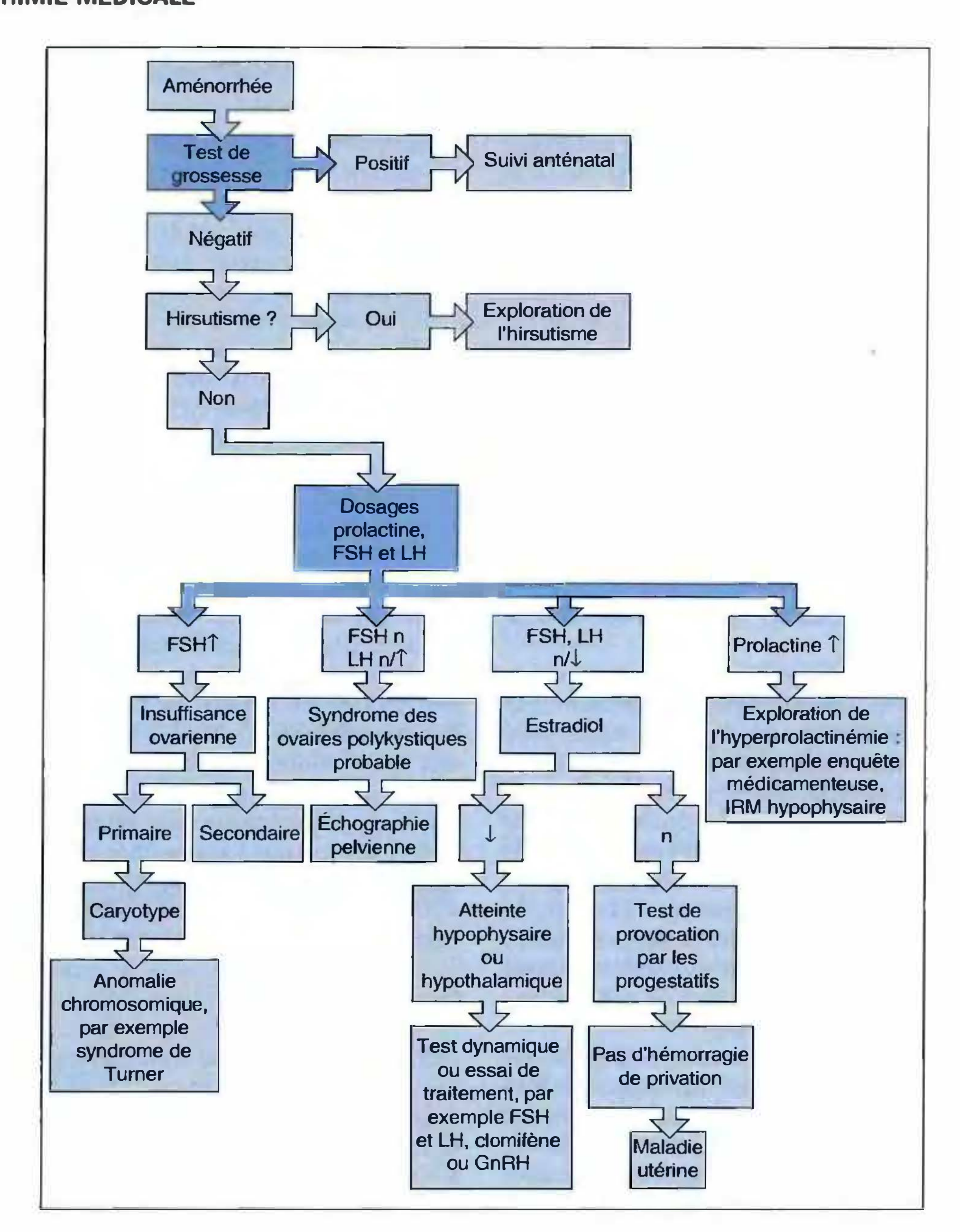


Figure 10.7 Protocole d'exploration d'une aménorrhée ; les tests fonctionnels dynamiques (GnRH, clomifène) permettent de différencier les origines hypothalamiques et hypophysaires, bien qu'en pratique, cette distinction ne devienne souvent évidente que lorsqu'on prescrit un traitement destiné à restaurer la fertilité.

et a montré de réels bénéfices dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique, bien que la prise à long terme ait été associée à un risque de survenue de certaines pathologies malignes. On peut donner une estrogénothérapie seule chez les femmes ayant subi une hystérectomie, mais il faut prescrire en plus de façon cyclique des progestatifs dans les autres cas, pour prévenir une hyperplasie de l'endomètre et une éventuelle transformation maligne. Le suivi biochimique du THS n'est pas nécessaire en routine mais, si des symptômes de déficience estrogénique persistent chez une patiente sous THS, il peut être utile de doser la concentration plasmatique de l'estradiol.

Hirsutisme et virilisation

L'hirsutisme correspond à une augmentation de la pilosité corporelle, selon une distribution de type androgé-

nique. Dans la plupart des cas, les menstruations sont normales, mais l'hirsutisme peut s'accompagner de règles irrégulières et d'autres manifestations de virilisation (par exemple hypertrophie clitoridienne, perte de cheveux de topographie masculine, etc.). Il existe des variations ethniques importantes concernant l'importance de la pilosité chez la femme, et ce qui peut être considéré comme normal chez certaines sera jugé excessif chez d'autres.

La cause est généralement une imprégnation tissulaire androgénique excessive. Celle-ci peut être due soit à une augmentation de la sécrétion des androgènes, soit à des taux de SHBG abaissés, qui déterminent une élévation de la fraction libre de testostérone. Dans quelques cas, il y a une augmentation de la sensibilité aux androgènes. Les causes d'hirsutisme et de virilisation sont mentionnées sur la figure 10.8.

La cause la plus fréquente d'hirsutisme (probablement plus de 75 % des cas) est le syndrome des OPK, affection caractérisée par une imprégnation androgénique importante et une anovulation chronique, en l'absence d'atteinte sous-jacente spécifique hypothalamique ou hypophysaire. Il s'agit d'une définition fonctionnelle, même si sur le plan morphologique, les ovaires présentent habituellement des kystes multiples. L'expression clinique est extrêmement variable : de nombreuses patientes, d'abord étiquetées dans la catégorie « hirsutisme idiopathique » ont en fait une forme modérée de syndrome des OPK. L'affection est familiale, mais son mode de transmission est incertain. Chez l'homme, l'imprégnation androgénique tissulaire excessive peut se traduire par une calvitie précoce.

Les ovaires sont la source de l'excès d'androgènes dans le syndrome des OPK, même si l'origine de cette sécrétion excessive n'est pas encore tout à fait déterminée. Le diagnostic repose sur les manifestations cliniques et sur l'échographie. La LH plasmatique est souvent élevée mais, bien que cet élément soit relativement spécifique, il est peu sensible, dans la mesure où de nombreux patients qui satisfont globalement aux critères de diagnostic de l'affection ont des concentrations normales. La concentration plasmatique de la testostérone est modérément augmentée (voir plus loin). Les taux plasmatiques de l'estradiol sont habituellement compris

Causes d'hirsutisme et de virilisation
Idiopathiques
Ovariennes
Syndrome des ovaires polykystiques
Tumeurs sécrétant des androgènes
Postménopause
Surrénaliennes
Hyperplasie congénitale des surrénales
Syndrome de Cushing
Tumeurs sécrétant des androgènes
Iatrogènes
Androgènes
Progestatifs

Figure 10.8 Causes d'hirsutisme et de virilisation. Les causes idiopathiques et le syndrome des ovaires polykystiques représentent la grande majorité des cas.

Cas clinique 10.2

Une jeune femme consulte son médecin parce qu'elle est ennuyée par une pilosité excessive au niveau de la lèvre supérieure, du bas de l'abdomen et des cuisses. Elle présente un degré d'obésité modéré. Elle a toujours eu des règles irrégulières.

Bilan

Sérum :	Testostérone	3,5 nmol/l
	LH (début phase folliculaire)	14 U/l
	FSH (début phase folliculaire)	3 U/l

Échographie ovarienne : présence de nombreux kystes, bilatéraux

Commentaires

Ces éléments sont caractéristiques du syndrome des ovaires polykystiques ; la concentration de la testostérone est modérément élevée, et la LH est augmentée en relation avec la FSH. Les signes cliniques de cette affection comprennent l'hirsutisme, l'acné, les perturbations du cycle menstruel et l'obésité, mais il y a une variabilité importante en termes de prévalence et de sévérité. Même les modifications hormonales caractéristiques sont parfois absentes. La physiopathologie de cette affection est encore mal établie. Les ovaires normaux synthétisent des androgènes (principalement de la testostérone et de l'androstènedione) mais leur sécrétion est augmentée dans le syndrome des OPK. La conversion des androgènes en estrogènes dans le foie et le tissu adipeux inhibe la sécrétion de FSH (empêchant l'ovulation) et stimule celle de LH (stimulant encore plus la sécrétion des androgènes). L'intolérance au glucose ou un diabète de type 2 avéré est présent chez plus de 30 % des jeunes femmes obèses présentant un syndrome des OPK.

dans les valeurs attendues au milieu de la phase folliculaire.

De nombreuses patientes présentant un syndrome des OPK sont en surpoids et cette affection est associée au « syndrome métabolique » (voir p. 341) d'hyperinsulinémie, d'insulinorésistance et de dyslipidémie, qui constitue un facteur de risque reconnu de développement du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires.

La prise en charge du syndrome des OPK dépend de la sévérité de l'atteinte et des caractéristiques individuelles. Une prise en charge d'ordre esthétique peut suffire dans les formes modérées, en l'absence de perturbation du cycle menstruel. La cyprotérone, un anti-androgène, peut être utilisée dans les cas plus sévères, mais pas si l'on veut restaurer la fertilité. La régularisation du cycle menstruel est souvent obtenue par prescription d'un contraceptif oral combiné à faible dose. Concernant l'hypofertilité, un traitement par clomifène, un anti-estrogène, induit l'ovulation dans plus de 75 % des cas ; la FSH à faible dose peut être efficace en cas de non-réponse. Les patientes présentant un syndrome métabolique associé doivent bénéficier d'un dépistage du diabète, mais il faut donner dans tous les cas des conseils diététiques et d'hygiène de vie. Quelques études ont montré que la metformine, qui diminue l'insulinorésistance, peut améliorer aussi bien la fonction de reproduction que le profil métabolique des femmes présentant un syndrome des OPK.

Le protocole d'exploration de l'hirsutisme dépend du contexte clinique bien que, si le cycle menstruel est normal, aucune anomalie endocrinienne n'est généralement retrouvée. Les dosages de LH, FSH, testostérone et, si possible, SHBG doivent être demandés chez toutes les patientes. On trouve des concentrations de testostérone modérément élevées (2,5–5,0 nmol/l) dans le syndrome des OPK et dans la forme tardive d'hyperplasie congénitale des surrénales. Des concentrations supérieures à 5,0 nmol/l suggèrent fortement la présence d'une tumeur sécrétant des androgènes, qui peut être aussi bien surrénalienne qu'ovarienne.

La présence d'autres manifestations cliniques (par exemple de syndrome de Cushing) dans les cas d'hirsutisme peut suggérer un diagnostic spécifique et donc des explorations complémentaires appropriées. Dans les formes sévères, ou en cas de perturbation du cycle menstruel ou de virilisation, il faut doser les androgènes surrénaliens et la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP). Le diagnostic de la forme tardive d'hyperplasie congénitale des surrénales est sous-tendu par la mise en évidence d'une concentration élevée de 17-OHP, qui augmente au-delà de 2 fois la limite supérieure de la normale 60 min après injection d'ACTH de synthèse (Synacthène®, 250 µg en intramusculaire). On trouve des concentrations élevées de 17-OHP, de sulfate de déhydroépiandrostérone et d'androstènedione chez les patients présentant une tumeur surrénalienne, mais la 17-OHP n'augmente pas significativement en réponse à l'ACTH.

Infertilité

L'infertilité est un problème clinique fréquent, qui conduit environ un couple sur six à demander un avis médical. Il faut envisager une exploration lorsqu'un cou-

Cas clinique 10.3

Un couple dans la vingtaine finissante consulte pour un problème d'infertilité, en dépit d'un désir de procréation depuis 2 ans, sans succès. Chaque partenaire a déjà un enfant d'un précédent mariage. La jeune femme présente des cycles irréguliers depuis peu. Le spermogramme a montré une numération normale et une mobilité des spermatozoïdes satisfaisante. L'examen physique ne révèle aucune anormalité. La jeune femme est sous traitement hormonal substitutif pour insuffisance surrénalienne, diagnostiquée à la fin de son adolescence.

Bilan (chez la jeune femme)

Sérum :	Prolactine	300 mU/l
	LH	12 U/l
	FSH	25 U/l

Commentaires

Il s'agit d'une infertilité secondaire. La concentration élevée de FSH (due à la diminution du rétrocontrôle négatif par les estrogènes) suggère une insuffisance ovarienne débutante. La FSH est plus sensible, dans cette indication, que la LH, même si, dans l'insuffisance ovarienne avérée (après la ménopause), les concentrations plasmatiques de LH et de FSH sont toutes les deux élevées. Chez cette patiente, l'insuffisance surrénalienne est due à une maladie auto-immune, et il existe une association entre l'insuffisance surrénalienne d'origine auto-immune et l'insuffisance ovarienne (syndrome de Schmidt). Deux mois après, elle n'a pas de règles et le dosage plasmatique de LH donne une valeur supérieure à 100 U/l. Il est possible qu'il y ait eu une réaction croisée entre l'hCG et la LH. Le test de grossesse est positif. L'insuffisance ovarienne se développe progressivement et il peut y avoir de temps en temps une ovulation dans les stades précoces.

ple a été incapable de concevoir après 18 mois de rapports réguliers et non protégés. L'infertilité peut être primaire (il n'y a alors jamais eu de conception) ou secondaire, et due à des problèmes affectant l'homme ou la femme. L'insuffisance ovarienne, due le plus souvent à une hyperprolactinémie ou à un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, est en cause dans environ 20 % des cas, et un défaut de la production du sperme dans environ un quart. Les causes endocriniennes de stérilité sont rares chez l'homme.

L'exploration de l'infertilité implique une évaluation clinique et biologique approfondie des deux partenaires. Les causes anatomiques, par exemple un défaut des trompes de Fallope, sont relativement fréquentes. On doit demander un spermogramme pour s'assurer de la présence de spermatozoïdes normaux en nombre suffisant. Si le cycle menstruel est régulier, l'ovulation survient probablement. La détection du pic thermique qui suit l'ovulation est un élément parfois utile. De façon plus fiable, la concentration plasmatique de progestérone (sécrétée par le corps jaune) augmente après l'ovulation. Des valeurs supérieures à 30 nmol/l, 7 jours avant le cycle suivant, sont considérées comme diagnostiques de l'ovulation, bien que des valeurs plus faibles ne permettent pas d'exclure celle-ci. Toutefois, une concentration inférieure à 10 nmol/l est très suggestive de cycles anovulatoires. Si les cycles sont anovulatoires mais réguliers, un traitement par clomifène peut restaurer la fertilité. Dans le cas contraire, ou s'il y a une oligo- ou une aménorrhée, les dosages de prolactine et de gonadotrophines peuvent suggérer un diagnostic (voir aménorrhée, p. 176). Un défaut de la production du sperme doit être exploré par les dosages de testostérone et de gonadotrophines et, si nécessaire, par une biopsie testiculaire. Le test postcoïtal, utilisé autrefois pour vérifier la mobilité des spermatozoïdes, est considéré aujourd'hui comme peu fiable.

Procréation assistée

Il y a de nombreux traitements de l'infertilité, allant de la stimulation de l'ovulation par le clomifène à la fécondation in vitro et au transfert d'embryons. Une coopération étroite entre les biologistes et les cliniciens est indispensable si l'on veut avoir le plus de chance possible de réussite, et pour diminuer le risque de grossesse multiple au cours des protocoles d'induction de l'ovulation dans le cadre de la fécondation in vitro.

GROSSESSE

De nombreuses modifications physiologiques et métaboliques surviennent au cours de la grossesse. Elles comprennent les modifications de la concentration des hormones directement liées à l'état de grossesse et les adaptations métaboliques qui en résultent.

Modifications hormonales spécifiques

Hormone chorionique gonadotrope (hCG)

La fécondation de l'ovule empêche la régression du corps jaune. Au lieu de cela, le corps jaune grossit, stimulé par l'hCG, hormone glycoprotéique produite par le trophoblaste (placenta en développement). On peut détecter cette hormone (les trousses de dosage mesurent généralement la sous-unité β) dans le sang maternel 7–9 jours après la conception, et dans l'urine 1–2 jours plus tard. La détection urinaire constitue un test de grossesse hautement sensible et spécifique. La sécrétion de β-hCG commence à diminuer vers 10–12 semaines, bien qu'elle demeure détectable dans l'urine tout au long de la grossesse. L'hCG est également produite par certaines tumeurs ; son utilisation en tant que marqueur tumoral est abordée au chapitre 18.

Le dosage plasmatique quantitatif de β-hCG est utile au diagnostic de grossesse ectopique ; si la concentration est supérieure à 1 000 U/l mais si l'on ne peut pas visualiser de sac intra-utérin à l'échographie, une grossesse ectopique est probable. De plus, les concentrations plasmatiques de β-hCG doublent environ tous les 2 jours dans une grossesse normale, alors que la progression est généralement moindre dans une grossesse ectopique.

Estrogènes

Le corps jaune stimulé sécrète de grandes quantités d'estrogènes et de progestérone, mais après 6 semaines, le placenta devient la source principale de ces hormones. Il y a une augmentation massive de la production d'estriol au cours de la grossesse, mais la production d'estrone et d'estradiol augmente aussi. L'estriol est synthétisé dans le placenta à partir des androgènes libérés par les glandes surrénales du fœtus. Son dosage dans le plasma ou l'urine de la mère était autrefois utilisé pour vérifier la fonction fœtoplacentaire mais il a été supplanté par l'échographie, qui fournit une évaluation directe de la croissance fœtale et du flux sanguin placentaire. La même remarque s'applique à d'autres produits du placenta, par exemple l'hormone lactogène placentaire et la phosphatase alcaline placentaire (isoenzyme thermostable), utilisés autrefois comme indices de la fonction placentaire.

Modifications métaboliques secondaires

De nombreuses modifications métaboliques survenant au cours de la grossesse sont abordées dans d'autres chapitres de ce livre. Elles sont résumées sur la figure 10.9.

Suivi maternel

Les patientes présentant un état pathologique particulier doivent faire l'objet d'un suivi attentif en cours de grossesse. Par exemple, un contrôle strict du diabète est vital, à la fois pour la santé de la mère et celle du fœtus, et implique un suivi fréquent de l'hémoglobine glyquée et

Modifications métaboliques au cours de la grossesse et de l'utilisation des contraceptifs oraux			
Variations	**Causes**	**Grossesse**	**Contraception orale**
↓ Urée	↑ DFG ; ↑ volume plasmatique	*	
↓ Albumine	↑ Volume plasmatique	*	
↓ Protéines totales	↑ Volume plasmatique	*	
↑ Thyroxine totale	↑ TBG	*	*
↑ Cortisol	↑ Transcortine	*	*
↑ Cuivre	↑ Céruléoplasmine	*	*
Glycosurie	↓ Seuil rénal	*	
↓ Tolérance au glucose (mais concentrations à jeun normales)		*	
↑ Triglycérides (VLDL)	↑ Estrogènes	*	*
↑ Cholestérol LDL	(antagonisme des actions de l'insuline)	*	Variable
↑ Cholestérol HDL		Voir légende	Variable
↑ Phosphatase alcaline	Isoenzyme placentaire	*	

Figure 10.9 Modifications métaboliques survenant au cours de la grossesse et lors de la contraception orale. Les variations portent sur les concentrations plasmatiques, sauf indication contraire. La fraction LDL (*low density lipoprotein*) du cholestérol augmente durant la grossesse ; la fraction HDL (*high density lipoprotein*) augmente modérément en début de grossesse puis se stabilise ou parfois revient aux valeurs observées en dehors de la grossesse. Les estrogènes des contraceptifs oraux peuvent diminuer le cholestérol LDL et augmenter le HDL ; les progestatifs ont plutôt l'effet opposé, le résultat net dépendant des quantités relatives d'estrogènes et de progestatifs, et de l'andro-génicité intrinsèque des progestatifs (les progestatifs moins androgéniques tendant à avoir moins d'effet sur les LDL et les HDL). Les effets sont dose-dépendants : de nombreux contraceptifs oraux contiennent seulement de faibles doses d'estrogènes, avec peu d'incidence métabolique. DFG : débit de filtration glomérulaire ; TBG : *thyroxine-binding globulin*.

des glycémies. La grossesse peut perturber l'homéostasie glucidique maternelle : les besoins en insuline chez les diabétiques de type 1 augmentent au cours de la grossesse ; les diabétiques de type 2 sont traitées transitoirement par insuline.

On doit dépister la protéinurie et la glycosurie quelle que soit la situation clinique : le seuil rénal du glucose est abaissé au cours de la grossesse, et si l'on en trouve plus que des traces lors du dépistage urinaire, il faut alors réaliser un test de tolérance au glucose. Toutes les femmes enceintes doivent réaliser un dosage sanguin de glucose à la 26e ou la 28e semaine, et, si possible, en début de grossesse. Le diabète (et l'intolérance au glucose, voir p. 192) diagnostiqué au cours de la grossesse est appelé « diabète gestationnel ». Les patientes présentant un diabète gestationnel sont généralement traitées par insuline durant la grossesse, puis leur tolérance au glucose est réévaluée 6 semaines après la délivrance, dans la mesure où elle peut très bien revenir à la normale ; même si c'est le cas, la patiente présente alors un risque plus élevé de développement d'un diabète dans le futur. Cette situation est envisagée plus en détail au chapitre 11.

La présence d'une protéinurie peut être un signe précoce d'hypertension gravidique. Cette affection, connue autrefois sous le terme de prééclampsie, qui est particulière à la grossesse, est caractérisée par l'hypertension, la protéinurie et les œdèmes. Si elle n'est pas traitée, elle peut conduire à une hypertension sévère et à une insuffisance rénale. L'augmentation de la concentration plasmatique de l'acide urique est un marqueur sensible de détérioration de la fonction rénale dans cette indication. Les examens doivent être réalisés en urgence car l'hypertension gravidique peut progresser très rapidement. Les pathologies hépatiques susceptibles de survenir au cours de la grossesse sont abordées page 96. La collaboration étroite du laboratoire est aussi requise en cas de maladie thyroïdienne : la posologie de thyroxine doit être parfois augmentée chez les femmes enceintes sous thérapeutique de substitution.

Suivi du fœtus

Le diagnostic anténatal des erreurs innées du métabolisme en début de grossesse et l'utilisation du dosage sérique de l'α-fœtoprotéine chez la mère pour dépister les défauts de fermeture du tube neural sont envisagés au chapitre 16.

Le prélèvement de sang fœtal peut être obtenu en période anténatale selon deux techniques : par cordocentèse (aspiration de sang fœtal à partir du cordon ombilical, sous contrôle échographique) ou par fœtoscopie (prélèvement de sang fœtal en vision directe). De ces deux méthodes, la cordocentèse est généralement préférée. La détermination sur le prélèvement de sang fœtal

des gaz du sang, de la concentration en ions hydrogène et de celle du lactate peut permettre de vérifier l'état de santé du fœtus lorsque des approches non vulnérantes (par exemple détermination échographique du flux sanguin artériel ombilical) suggèrent un risque particulier. Le sang fœtal obtenu précocement en cours de grossesse peut servir au dépistage des erreurs innées du métabolisme (voir chapitre 16).

Les prématurés présentent un risque de développer une détresse respiratoire due au manque de surfactant. Celui-ci correspond à un mélange de phospholipides, dont la lécithine et la sphingomyéline, qui diminuent la tension de surface des alvéoles et facilitent l'expansion et l'oxygénation des poumons du fœtus à la naissance. La concentration de lécithine dans le liquide amniotique reflète la production de surfactant par les poumons du fœtus. Elle augmente rapidement après 32–34 semaines de gestation, ce qui correspond à l'augmentation de la maturité fœtale pulmonaire et à la diminution du risque de survenue d'une détresse respiratoire. On peut stimuler la synthèse du surfactant en administrant des corticoïdes à la mère, et il s'agit maintenant d'une pratique de routine lorsque l'on planifie un accouchement prématuré, quelle qu'en soit la raison. On dispose de surfactant naturel ou de synthèse pour une utilisation immédiate après la naissance. Il en résulte que la détermination du rapport lécithine/sphingomyéline (L/S) dans le liquide amniotique, comme indice de la maturité pulmonaire fœtale, est aujourd'hui rarement pratiquée.

Pendant le travail, dès que le col est suffisamment dilaté, on peut mesurer la concentration en ions hydrogène du sang fœtal à partir de prélèvements capillaires au niveau du cuir chevelu. Une concentration supérieure à 60 nmol/l (pH < 7,22) suggère une hypoxémie fœtale potentiellement dangereuse. On peut effectuer un suivi continu et direct de la PO_2 du fœtus en utilisant une électrode à oxygène transcutanée.

Effets métaboliques des contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux contiennent soit une association d'estrogènes et de progestatifs, soit un progestatif seul. En plus de la suppression de l'ovulation, ces contraceptifs ont un certain nombre d'effets métaboliques proches de quelques-uns qui surviennent au cours de la grossesse normale (figure 10.9).

Résumé

- Le chef de file des hormones sexuelles féminines, ou **estrogènes**, est le **17β-estradiol**, sécrété par les ovaires. Celui des hormones sexuelles mâles, ou **androgènes**, est la **testostérone**, sécrétée par les testicules.
- La sécrétion de ces deux hormones est stimulée par l'**hormone lutéinisante** hypophysaire (**LH**). La spermatogenèse et la maturation des follicules ovariens dépendent de la testostérone et de l'estradiol, respectivement, et de l'**hormone folliculostimulante** (**FSH**) hypophysaire. La sécrétion de LH et de FSH est à son tour contrôlée par l'hormone de libération des gonadotrophines, libérée par l'hypothalamus, et soumise à un rétrocontrôle négatif par les hormones sexuelles. Les androgènes sont aussi produits par les glandes surrénales et, chez l'homme, il y a une certaine production d'estrogènes par métabolisme des androgènes.
- La testostérone et l'estradiol sont tous les deux transportés dans le plasma en liaison à la ***sex hormone-binding globulin*** (**SHBG**), de sorte que la fraction libre représente seulement 3 % pour chaque hormone. En raison de la forte affinité de la testostérone pour la SHBG, les facteurs qui augmentent la concentration de la SHBG tendent à augmenter les effets estrogéno-dépendants, alors que ceux qui la diminuent augmentent les effets androgéno-dépendants.
- Chez l'homme, la sécrétion de testostérone se maintient tout au long de la vie, mais chez la femme, la sécrétion des estrogènes diminue après la **ménopause**.
- Chez l'homme ou chez la femme, l'**hypogonadisme** peut être primaire ou secondaire à un dysfonctionnement hypothalamique ou hypophysaire. Le dosage d'hormones sexuelles ciblées et des gonadotrophines, souvent lors de tests de stimulation, oriente généralement vers un diagnostic correct et permet la mise en place d'un traitement approprié.
- Les dosages hormonaux sont aussi indiqués dans le diagnostic des **gynécomasties** chez l'homme et de la **virilisation** chez la femme. Le signe le plus caractéristique d'une imprégnation androgénique excessive est l'**hirsutisme**, qui est dû le plus souvent au **syndrome des ovaires polykystiques** ; les autres manifestations de ce syndrome sont les règles irrégulières, l'infertilité et le syndrome métabolique. L'**hyperplasie congénitale des surrénales** peut se déclarer pour la première fois chez des adultes jeunes, provoquant aussi un hirsutisme, des règles irrégulières et une infertilité. Toutefois, la présence d'un hirsutisme sévère et d'une virilisation devrait aussi suggérer la présence éventuelle d'une **tumeur sécrétant des androgènes**, au niveau surrénalien ou ovarien.
- L'exploration biologique de l'**infertilité** dépend aussi principalement des dosages hormonaux, même si de nombreux

facteurs non endocriniens doivent être pris en considération. Il faut en premier lieu déterminer si l'ovulation a lieu ; cela peut être déduit de l'augmentation de concentration de la progestérone plasmatique au 21e jour du cycle menstruel.

- La **grossesse** peut être diagnostiquée par détection de la sous-unité β de l'hormone chorionique gonadotrope dans l'urine. Les dosages biochimiques, autrefois très utilisés pour apprécier l'état de santé du fœtus, sont aujourd'hui largement supplantés par le suivi échographique. La grossesse détermine un grand nombre de modifications physiologiques des paramètres biochimiques, dont une augmentation des concentrations plasmatiques des protéines porteuses d'hormones. Il en résulte une augmentation des concentrations totales au cours de la grossesse, comme pour la thyroxine et le cortisol, alors que la fraction libre reste normale.

Chapitre 11

PATHOLOGIES DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

INTRODUCTION

Le glucose est un substrat énergétique essentiel. Les sources de glucose sont représentées par les glucides alimentaires et la production endogène (principalement hépatique), par glycogénolyse (libération de glucose stocké sous forme de glycogène) et néoglucogenèse (synthèse de glucose à partir, par exemple, du lactate, du glycérol et de la plupart des acides aminés). La concentration sanguine du glucose, ou glycémie, dépend des proportions relatives de glucose entrant dans la circulation et du glucose utilisé. La glycémie est soumise à une régulation physiologique étroite : il est rare qu'elle s'abaisse au-dessous de 2,5 mmol/l et qu'elle s'élève au-delà de 8,0 mmol/l chez le sujet sain, qu'il soit à jeun ou en période postprandiale.

Après un repas, le glucose est stocké sous forme de glycogène, qui est ensuite mobilisé au cours de l'état de jeûne. Même si la glycémie diminue quelque peu lorsque le jeûne se poursuit, et si les stocks hépatiques de glycogène sont épuisés au bout de 24 h, des mécanismes d'adaptation permettent d'atteindre un nouvel équilibre. Au bout d'environ 72 h, la glycémie est stabilisée et reste alors constante pendant plusieurs jours. La source principale de glucose devient la néoglucogenèse, à partir des acides aminés et du glycérol, tandis que les corps

cétoniques, qui détivent des lipides, deviennent le substrat énetgétique ptédominant (voit p. 188).

L'intégtation de ces diffétentes voies métaboliques, et de ce fait le conttôle de la glycémie, fait intervenir l'action coordonnée de nombteuses hotmones : l'insuline et le groupe des hotmones de « contte-tégulation », c'est-à-dite le glucagon, le cottisol, les catécholamines et l'hormone de ctoissance. Leuts effets sont résumés sut la figute 11.1.

Sur le plan physiologique, les deux hotmones les plus impottantes de l'homéostasie glucidique sont l'insuline et le glucagon. L'insuline est un polypeptide de 53 acides aminés, séctété par les cellules β des îlots de Langethans du panctéas, en réponse à une augmentation de la glycémie. Elle est synthétisée sous fotme d'une ptohotmone, la pro-insuline. Celle-ci est clivée puis séctétée sous forme d'insuline et de peptide C (figure 11.2). La séctétion d'insuline est également stimulée pat diffétentes hotmones digestives, comme le glucagon et le peptide inhibiteut de la sécrétion gasttique (*gastric inhibitory peptide* [GIP]). L'insuline petmet la captation de glucose depuis le compartiment sanguin pat stimulation de la translocation des ttansporteuts de glucose insulinosensibles GLUT-4, du cytoplasme vets les membranes cellulaires, particuliètement au niveau du tissu adipeux et du muscle strié squelettique. L'insuline stimule aussi, par un mécanisme diffétent, la captation hépatique de glucose : elle stimule l'enzyme glucokinase, qui assure la phosphotylation du glucose en glucose-6-phosphate, l'un des substtats de la synthèse de glycogène. Ce phénomène maintient une concentration inttacellulaite en glucose basse, et de ce fait un gtadient de concentration qui facilite la captation du glucose. L'insuline stimule la synthèse de glycogène (et inhibe la glycogénolyse) pat un mécanisme de régulation cootdonnée d'une exttême élégance, qui est au centte de la tégulation de la glycémie. En résumé, la liaison de l'insuline à son técepteut conduit à l'activation de la protéine phosphatase 1. Cette enzyme déphosphoryle à la fois la glycogène synthase (qui est alors sous fotme active, permettant de promouvoit la synthèse du glycogène) et la phosphorylase kinase (qui est en tevanche sous fotme inactive, empêchant ainsi l'activation de la glycogène phosphorylase, enzyme clé de la glycogénolyse). Il en tésulte qu'à l'état de jeûne, lotsque la séctétion d'insuline est inhibée, la glycogénolyse hépatique est activée et le glucose libété dans le sang.

L'insuline contrôle également la glycolyse et la néoglucogenèse, en stimulant celle-là et en inhibant téciproquement celle-ci, pat activation de l'exptession de la phosphoftuctokinase, de la pytuvate kinase et de l'enzyme responsable de la synthèse d'un effecteur allostétique clé, le fructose 2,6-bisphosphate (voir figure 11.3).

Hormones impliquées dans l'homéostasie glucidique			
Hormones	**Actions principales**		
Insuline	Augmente	Captation cellulaire de glucose	M, A
		Synthèse de glycogène	F, M
		Synthèse protéique	*F, M*
		Synthèse des acides gras et des triglycérides	*F, A*
	Diminue	Néoglucogenèse	F
		Glycogénolyse	F, M
		Cétogenèse	*F*
		Lipolyse	*A*
		Protéolyse	*M*
Glucagon	Augmente	Glycogénolyse	F
		Néoglucogenèse	F
		Cétogenèse	*F*
		Lipolyse	*A*
Adrénaline	Augmente	Glycogénolyse	F, M
		Lipolyse	*A*
Hormone de croissance	Augmente	Glycogénolyse	F
		Lipolyse	*A*
Cortisol	Augmente	Néoglucogenèse	F
		Synthèse de glycogène	F
		Protéolyse	*M*
	Diminue	Utilisation tissulaire du glucose	F, M, A

Figure 11.1 Hormones impliquées dans l'homéostasie glucidique. Les lettres indiquent les sites d'action : A : tissu adipeux ; F : foie ; M : muscle squelettique. Les caractères normaux sont utilisés pour ce qui concerne directement le glucose ; les autres effets sont mentionnés en italique.

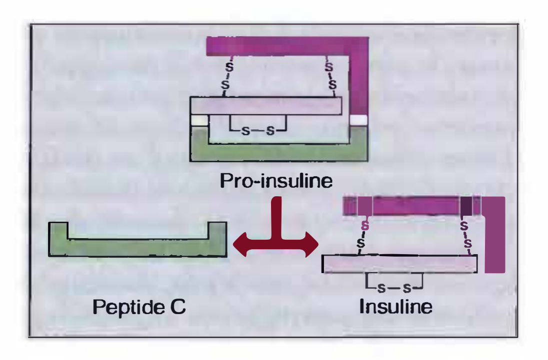


Figure 11.2 Biosynthèse de l'insuline. Le clivage de la pro-insuline produit de l'insuline, constituée de deux chaînes polypeptidiques reliées par des ponts disulfures, et du peptide C.

L'insuline est également importante dans la régulation du métabolisme lipidique : elle stimule la lipogenèse et inhibe la lipolyse. Elle stimule également la captation intracellulaire des acides aminés et la synthèse protéique, ainsi que la captation intracellulaire du potassium.

Le glucagon est un polypeptide de 29 acides aminés, sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas ; sa sécrétion diminue sous l'influence d'une augmentation de la glycémie. En général, ses effets sont opposés à ceux de l'insuline : il stimule la glycogénolyse hépatique (mais pas musculaire) par activation de la glycogène phosphorylase, la néoglucogenèse, la lipolyse et la cétogenèse. Le contrôle de la cétogenèse est discuté en

GLYCOLYSE
Glucose
NÉOGLUCOGENÈSE
fructose 6-phosphate
phosphofructokinase
+ F2,6-bisP
+ AMP
– ATP
– citrate
– H^+
fructose 1,6-bisphosphatase
– F2,6-bisP
– AMP
+ citrate
fructose 1,6-bisphosphate
Différents composés intermédiaires
Phosphoénolpyruvate
phosphoénolpyruvate carboxykinase
– ADP
pyruvate kinase
+ F1,6-bisP
– ATP
– alanine
oxaloacétate
pyruvate carboxylase
+ Acétyl-CoA
– ADP
pyruvate

Figure 11.3 Contrôle réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse dans le foie. L'insuline (libérée en période postprandiale) stimule l'expression de la phosphofructokinase, de la pyruvate kinase et de l'enzyme responsable de la synthèse du fructose 2,6-bisphosphate (F2,6-bisP) : la glycolyse est stimulée et la néoglucogenèse inhibée. Le glucagon (libéré en état de jeûne) inhibe l'expression de ces enzymes et stimule la production de phosphoénolpyruvate carboxykinase et de fructose 1,6-bisphosphatase : la néoglucogenèse est stimulée et la glycolyse inhibée.
Les noms des enzymes sont donnés en italique. + désigne un activateur enzymatique ; – désigne un inhibiteur enzymatique. Acétyl-CoA : acétyl coenzyme A ; ADP : adénosine diphosphate ; AMP : adénosine monophosphate.

page 197. Les actions combinées de l'insuline et du glucagon sont schématisées sur la figure 11.4.

Les perturbations de l'homéostasie glucidique peuvent conduire à l'hyperglycémie (l'une des manifestations du diabète) ou à l'hypoglycémie. L'essentiel de ce chapitre leur est consacré.

DOSAGE DU GLUCOSE

La concentration plasmatique du glucose est en moyenne 10 à 15 % plus élevée que celle du sang total, parce qu'un volume donné de globules rouges contient moins d'eau que le même volume de plasma. La différence n'est pas très significative aux valeurs normales, sauf pour l'interprétation des résultats des tests de tolérance au glucose. Cependant, quand il y a des modifications rapides de la concentration, il peut y avoir des discordances importantes, liées à un retard d'équilibration de part et d'autre de la membrane érythrocytaire.

In vitro, les globules rouges continuent de consommer le glucose, ce qui souligne la nécessité de recueillir le prélèvement dans un tube contenant du fluorure de sodium pour inhiber la glycolyse, si l'analyse doit être différée. Ces tubes, dits « fluorure-oxalate », contiennent également un autre anticoagulant, l'oxalate de potassium, de sorte que le plasma correspondant ne peut pas être utilisé pour le dosage de la kaliémie (voir p. 3).

Actuellement, la glycémie est souvent déterminée par bandelettes réactives. Un dépôt de sang (généralement capillaire) sur ces bandelettes entraîne une modification de coloration proportionnelle à la concentration en glucose. Après lavage, la concentration est lue par rapport à une échelle de coloration ou, de façon plus précise, avec un lecteur miniaturisé (« lecteur de glycémie »). D'autres types de réactifs sont fondés sur la mesure d'un courant électrique, proportionnel à la concentration. Utilisés avec précaution, ces dispositifs sont solides et donnent des résultats fiables. Ils sont souvent utilisés à l'hôpital pour le suivi des glycémies, et ont révolutionné la prise en charge du diabète en donnant aux patients et aux soignants la possibilité de déterminer les glycémies à domicile. Ces réactifs, même si on les utilise avec des lecteurs, ne doivent pas servir au diagnostic du diabète : il est recommandé de toujours effectuer des analyses de laboratoire.

DIABÈTE SUCRÉ

Étiologie et pathogenèse

Le diabète sucré est une pathologie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique, avec des perturbations des métabolismes glucidique, lipidique et protidique, en relation avec un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. C'est une pathologie fréquente, avec une prévalence d'environ 1–2 % dans le monde occidental. Le diabète peut être secondaire à d'autres pathologies, par exemple une pancréatite chronique, ou bien survenir après une chirurgie du pancréas ou dans les situations caractérisées par une augmentation de la sécrétion des hormones antagonistes de l'insuline (par

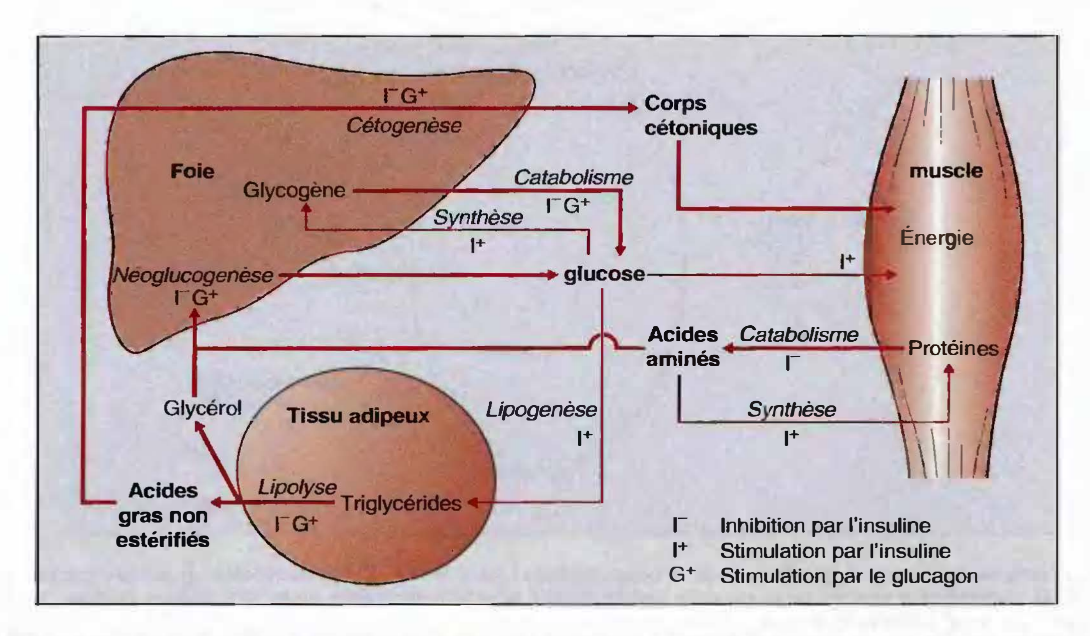


Figure 11.4 Effets combinés de l'insuline et du glucagon sur les flux de substrats entre le foie, le tissu adipeux et le muscle. Quand le rapport insuline/glucagon diminue (par exemple en période de jeûne), il y a une augmentation de la production hépatique de glucose et des corps cétoniques et une diminution de l'utilisation tissulaire du glucose. Quand le rapport est élevé (par exemple après un repas), le glucose est stocké sous forme de glycogène et incorporé aux lipides.

exemple le syndrome de Cushing et l'acromégalie). Les diabètes secondaires sont toutefois peu fréquents. La plupart des cas de diabète sucré sont primaires, c'est-à-dire non associés à d'autres situations pathologiques. Ils sont de deux types. Dans le diabète de type 1, il y a une destruction des cellules pancréatiques, qui conduit à une diminution et, finalement, à un arrêt de la sécrétion d'insuline. Le diabète de type 1 regroupe environ 10 % des diabétiques. Dans le diabète de type 2, la sécrétion d'insuline ne suffit pas à prévenir l'hyperglycémie, parce qu'il y a le plus souvent un phénomène de résistance à l'insuline. La plupart des diabétiques de type 2 sont traités par un régime alimentaire, en association ou non avec des antidiabétiques oraux, mais quelques patients, bien que convenablement traités au départ par thérapeutique orale, ont besoin par la suite de l'insulinothérapie pour atteindre un meilleur équilibre glycémique.

Le diabète de type 1 survient généralement chez l'individu jeune, de façon aiguë, avec une symptomatologie qui se développe sur quelques jours ou, au plus, sur quelques semaines. Toutefois, il est évident que la survenue des symptômes est précédée par une phase de « prédiabète » de quelques mois, au cours de laquelle on peut dépister des troubles de la croissance (chez l'enfant), une diminution de la réponse d'insuline au glucose et différentes anomalies immunologiques. Le diabète de type 2 évolue sur un mode beaucoup plus chronique, à la cinquantaine et chez les sujets plus âgés (bien qu'il soit diagnostiqué de plus en plus chez les sujets jeunes, obèses), avec une symptomatologie se développant sur des mois et plus. La prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge et atteint plus de 10 % dans la population de plus de 75 ans.

Les termes précédemment utilisés, « diabète insulinodépendant » et « diabète juvénile » (pour le type 1), et « diabète non insulinodépendant » et « diabète de la maturité » (pour le type 2) sont obsolètes. Il apparaît que certains patients jeunes présentent un diabète de type 2, tandis qu'environ 10 % des patients qui développent un diabète après l'âge de 25 ans présentent une forme à début plus tardif et plus lent (*latent autoimmune diabetes of adulthood* [LADA], ou diabète auto-immun latent de l'adulte). Les patients de type LADA peuvent être classés à tort dans le diabète de type 2. Toutefois, quand on les compare aux vrais diabétiques de type 2, ils développent la pathologie beaucoup plus jeunes, sont moins souvent en surpoids, ont des marqueurs sériques d'auto-immunité et, bien que souvent traités au départ avec succès par régime seul, ou en association avec les antidiabétiques oraux, développent une insulinorequérance, souvent dans l'année qui suit le diagnostic. Quelques caractéristiques des diabètes de types 1 et 2 sont indiquées sur la figure 11.5.

La pathogenèse exacte du diabète de type 2 est encore mal connue. Il s'agit sans aucun doute d'une pathologie hétérogène. Dans les cas avérés, le dysfonctionnement de la cellule β-pancréatique et l'insulinorésistance cohabitent, mais on ne sait pas exactement quel est le défaut primitif : l'hyperglycémie elle-même peut provoquer l'insulinorésistance et un dysfonctionnement de la cellule β.

Il y a de toute évidence un fort contexte familial. Le degré de concordance chez les jumeaux homozygotes (vrais) est supérieur à 90 % et le risque individuel de développer un diabète est de plus de 50 % si les deux parents sont atteints. Plusieurs déficits monogéniques ont été identifiés dans des sous-catégories de diabète de type 2, notamment dans les formes héréditaires dominantes qui se développent chez le jeune (*maturity-onset diabetes of the young* [MODY], ou diabète de la maturité survenant chez le jeune). Les mutations que l'on retrouve le plus fréquemment dans le diabète MODY concernent le gène de la glucokinase. La glucokinase est l'enzyme limitante du métabolisme glucidique dans la cellule β-pancréatique et, agissant comme un « détecteur » de glucose, elle est un élément clé de la régulation de

Principales caractéristiques des diabètes de type 1 et de type 2

Caractéristiques	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Âge typique de survenue	Enfants, jeunes adultes	Maturité, vieillesse
Déclenchement	Brutal	Progressif
Morphotype	Mince	Souvent obèse
Perte de poids	Classique	Rare
Tendance à la cétose	Classique	Peu classique
Insuline plasmatique	Basse ou absente	Souvent normale ; parfois ↑
Histoire familiale de diabète	Moins fréquente	Fréquente
Association au HLA	DR3, DR4	Aucune

Figure 11.5 Principales caractéristiques des diabètes de type 1 (autrefois « insulinodépendants ») et de type 2 (autrefois « non insulinodépendants »).

l'insulinosécrétion pancréatique. Ces mutations spécifiques sont toutefois rares si l'on considère le diabète de type 2 dans sa globalité, car la tendance générale est de nature polygénique, et la notion d'hérédité n'est pas clairement définie.

Les facteurs environnementaux sont également importants. Beaucoup de patients diabétiques de type 2 sont obèses, avec notamment une augmentation de la masse grasse viscérale (intra-abdominale), qui est connue pour être un facteur d'insulinorésistance (voir p. 340). Une activité physique réduite provoque aussi une insulinorésistance, et différents médicaments, comme les corticostéroïdes, les thiazidiques à posologies élevées et quelques β-bloquants sont diabétogènes.

Dans la pathogenèse du diabète de type 2, l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux est illustrée par la prévalence élevée que l'on observe dans des groupes ethniques particuliers (par exemple certains insulaires du Pacifique) ayant adopté un mode de vie occidentalisé, avec de bonnes prestations sociales et un accès facile à la grande distribution alimentaire, en comparaison avec la prévalence correspondant à leur mode de vie aborigène. L'hypothèse est que leur génotype est programmé pour faciliter le stockage de l'énergie sous forme lipidique, dans un but de protection contre la disette, mais qu'une alimentation ad libitum conduit à l'obésité et à l'intolérance au glucose (hypothèse du « génotype d'épargne »). Il y a aussi une hypothèse du « phénotype d'épargne », reposant sur l'observation qu'un faible poids de naissance est associé à l'augmentation du risque de développer ultérieurement un diabète de type 2, en relation probable avec la notion de dysfonctionnement β-cellulaire induit par la malnutrition fœtale.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune. Il survient moins fréquemment dans un contexte familial (le degré de concordance chez les jumeaux homozygotes est d'environ 40 %), mais il y a une association forte avec certains antigènes d'histocompatibilité, par exemple HLA-DR3, DR4 et différents allèles DQ. Les antigènes HLA d'un individu donné sont génétiquement déterminés mais il est évident que le diabète de type 1 est une pathologie hétérogène sur le plan génétique. Les facteurs environnementaux sont aussi importants et il existe de nombreuses preuves indirectes que des antigènes viraux (par exemple Coxsackie B) sont à la base du processus auto-immun chez certains sujets prédisposés génétiquement. Les protéines du lait de vache ont été aussi impliquées.

Les îlots de Langerhans des diabétiques de type 1 récemment diagnostiqués ont des caractéristiques histologiques de pathologie auto-immune. Les anticorps anti-îlots sont souvent présents dans le sérum (et peuvent être détectés bien avant toute traduction clinique), de même que les anticorps anti-insuline et anti-glutamate décarboxylase (anti-GAD) qui, comme les premiers, sont des marqueurs sensibles du risque d'évolution vers un diabète patent chez les parents apparemment sains de diabétiques.

On pense que la destruction des cellules β est initiée par des lymphocytes T activés dirigés contre des antigènes de surface cellulaire, potentiellement des antigènes viraux ou d'autres antigènes qui, normalement, ne sont pas exprimés ou ne sont pas reconnus comme éléments du « non-soi ». La traduction clinique du diabète de type 1 est considérée comme la phase tardive d'un phénomène de destruction progressive des cellules de Langerhans, et on est très intéressé par la possibilité d'intervenir sur ce processus chez les individus prédisposés, et de prévenir ou, du moins, retarder le développement d'un diabète clinique.

Physiopathologie et signes cliniques

Les manifestations cliniques du diabète sucré se rangent en deux catégories : celles directement liées au dysfonctionnement métabolique et celles correspondant aux complications à long terme de la pathologie.

L'hyperglycémie du diabète sucré résulte principalement de l'augmentation de la production hépatique de glucose et, à un moindre degré, d'une diminution de la clairance sanguine du glucose. Au niveau rénal, le glucose filtré est normalement complètement réabsorbé par les tubes proximaux, mais pour des glycémies supérieures à 10 mmol/l (notion de seuil rénal), les mécanismes de réabsorption sont saturés et le glucose apparaît dans les urines. Il y a des variations interindividuelles du seuil rénal. Il est plus élevé chez la personne âgée et plus bas au cours de la grossesse. La glycosurie détermine une diurèse osmotique, qui augmente l'excrétion d'eau et entraîne une élévation de l'osmolalité plasmatique, qui stimule à son tour le centre de la soif. La diurèse osmotique et la soif provoquent les symptômes classiques de polyurie et de polydipsie. Ces symptômes sont également retrouvés dans le diabète insipide, l'hypercalcémie, l'hypokaliémie chronique, l'insuffisance rénale chronique et la prise excessive d'eau (potomanie).

Non traitées, ces perturbations métaboliques s'aggravent, avec le développement d'une acidocétose mettant en jeu le pronostic vital, d'un coma hyperosmolaire ou d'une acidose lactique.

Les complications à long terme du diabète sont de deux types : les complications de type microvasculaire, c'est-à-dire la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie, et les complications de type macrovasculaire, en relation avec l'athérosclérose. Celles-ci surviennent à la fois dans le diabète de type 1 et de type 2. La prévalence de toutes ces complications augmente avec la durée de la maladie. Le risque de complications microvasculaires est évidemment plus élevé si l'équilibre glycémique est insuffisant, mais d'autres facteurs sont sans aucun doute impliqués ; certains patients ne développent jamais ces

complications, même après plusieurs années d'évolution du diabète ; d'autres sont affectés précocement, même si l'équilibre glycémique est apparemment satisfaisant. Les résultats des études prospectives à long terme montrent que l'amélioration du contrôle glycémique diminue significativement le risque de complications microvasculaires, à la fois dans les diabètes de types 1 et 2. En ce qui concerne la pathologie macrovasculaire, il y a une tendance à l'amélioration mais qui n'est pas statistiquement significative.

La caractéristique pathologique commune dans les complications microvasculaires est le rétrécissement de la lumière des petits vaisseaux sanguins, qui est, semble-t-il, en relation directe avec l'exposition prolongée à de fortes concentrations en glucose. Le phénomène en cause est complexe, et pas encore tout à fait compris. Deux éléments apparaissent comme particulièrement importants. Le premier est l'augmentation de la production de sorbitol (un alcool dérivant du glucose) par action d'une aldose réductase, entraînant l'accumulation de sorbitol dans les cellules. Celle-ci provoque des dommages osmotiques, altère l'état d'oxydoréduction et diminue les concentrations cellulaires en myo-inositol. Le deuxième mécanisme correspond à la formation des produits avancés de la glycation. Le glucose peut réagir avec les groupements aminés des protéines pour former des protéines glyquées plasmatiques et tissulaires (l'hémoglobine glyquée [voir plus loin] en est un exemple). Celles-ci peuvent s'accrocher et se déposer au niveau des tissus et de la paroi des vaisseaux, entraînant des dommages structuraux et fonctionnels.

L'augmentation du risque d'athérosclérose chez les patients diabétiques est également multifactorielle. Les anomalies lipidiques observées, qui sont la conséquence directe du diabète (voir p. 200), et la glycation des lipoprotéines, qui entraîne une altération fonctionnelle, sont particulièrement importantes. Les autres facteurs impliqués comprennent la dysfonction endothéliale et l'augmentation du stress oxydant.

Les complications à long terme du diabète sont significativement responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Leur diagnostic, à l'exception de la néphropathie, est largement clinique, bien que le dosage des lipides plasmatiques soit important dans l'exploration de la pathologie macrovasculaire. En revanche, la prise en charge des complications métaboliques aiguës du diabète implique une collaboration étroite entre les cliniciens et les biologistes.

Diagnostic

Le diagnostic de diabète sucré repose sur la mise en évidence de l'hyperglycémie. Chez un patient présentant la symptomatologie typique, il peut être suggéré par la présence d'une glycosurie. Dans ces conditions, un dosage aléatoire de glucose, réalisé sur plasma veineux ou capillaire, de 11,1 mmol/l et plus (≥ 10 mmol/l pour le sang veineux), a une valeur diagnostique ; il en est de même pour un dosage à jeun, réalisé sur plasma veineux de 7,0 mmol/l et plus (≥ 6,1 mmol/l pour le sang veineux ou capillaire). En l'absence de symptômes, ces anomalies doivent être observées sur des dosages répétés. Même chez les patients symptomatiques, le diabète est peu probable si un dosage aléatoire de glucose sur plasma veineux est inférieur à 5,5 mmol/l (< 4,4 mmol/l pour le sang veineux ou capillaire). Les sujets qui présentent des glycémies à jeun élevées mais ne rentrant pas dans les normes de définition du diabète ont un état d'« hyperglycémie à jeun ». On doit évaluer leur réponse à une charge en glucose afin de définir s'ils ont ou non un diabète. Les autres indications et le protocole du test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) sont donnés sur la figure 11.6, et

Hyperglycémie provoquée par voie orale	
Indications	**Protocole**
Contrôle d'un dosage de glucose à jeun ou aléatoire Glycosurie inexpliquée, en particulier au cours de la grossesse Signes cliniques de diabète sucré ou de ses complications avec une glycémie normale Diagnostic d'acromégalie (voir p. 127)	Alimentation normale, contenant au moins 250 g de glucides par jour pendant 3 jours Patient à jeun depuis 12 h Prélèvement de base pour le dosage de glycémie Prise orale de 75 g de glucose dans un peu d'eau ; prélèvements sanguins à 60 et 120 min pour le dosage de glycémie Le patient reste au repos pendant le test ; il n'est pas permis de fumer ; la prise hydrique est autorisée

Figure 11.6 Hyperglycémie provoquée par voie orale. Pour le diagnostic de diabète, seuls les prélèvements à jeun et à 120 min sont requis. Pour le diagnostic d'acromégalie, les prélèvements doivent être réalisés toutes les 30 min.

l'interprétation des résultats sur la figure 11.7. Pour la majorité des patients chez qui l'on suspecte un diabète, les dosages mentionnés permettent de poser le diagnostic, et il est superflu d'envisager des examens supplémentaires : ceux-ci sont indiqués seulement en cas de doute. Le protocole d'HGPO appliqué autrefois comprenait des prises de sang toutes les 30 min pendant 2 h. Les critères actuels de diagnostic reposent seulement sur les concentrations en glucose à jeun et 2 h après la charge en glucose ; les prélèvements intermédiaires sont sans valeur diagnostique.

L'HGPO identifie aussi une catégorie d'hyperglycémie appelée intolérance au glucose, qui n'est pas équivalente au diabète mais qui représente un stade dans l'histoire naturelle du passage d'une tolérance glucidique normale au diabète avéré. L'intolérance au glucose n'est pas une entité clinique en elle-même, mais définit un risque de progression vers le diabète. L'hyperglycémie à jeun est encore une catégorie supplémentaire d'altération de la tolérance au glucose : des sujets ainsi étiquetés peuvent être déclarés diabétiques, d'autres intolérants au glucose, sur la base des critères officiels. Les patients présentant une intolérance au glucose doivent modifier leurs habitudes alimentaires et leur mode de vie, et sont suivis régulièrement. Certains deviendront effectivement diabétiques ; d'autres retrouveront une tolérance glucidique normale. Il semble que ces patients aient un risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral comparable à celui des diabétiques avérés, mais ils n'ont pas d'augmentation du risque de complications microvasculaires.

Le diabète gestationnel est un diabète ou une intolérance au glucose qui se manifeste ou qui est diagnostiqué pour la première fois au cours de la grossesse. La grossesse diminue la tolérance au glucose et les patientes ayant eu un diabète gestationnel peuvent revenir à une tolérance au glucose normale dans le post-partum. Cette situation est abordée page 182.

Prise en charge

La prise en charge du diabète sucré comporte différents volets. L'éducation des patients est essentielle : le diabète est une pathologie de toute une vie et le patient doit être considérablement responsabilisé par rapport à sa prise en charge, tout en restant sous contrôle médical. Un suivi régulier est nécessaire pour guider le traitement et dépister des signes précoces de complications, en particulier de rétinopathie, que l'on traite dans de nombreux cas avec succès, et de néphropathie, dont le traitement ralentit la progression.

Les objectifs du traitement sont de deux ordres : diminuer la symptomatologie et prévenir les complications métaboliques aiguës du diabète, et enfin prévenir les complications à long terme. Le premier de ces objectifs est le plus souvent atteint grâce au contrôle alimentaire (essentiellement, remplacement des glucides complexes par des glucides simples, augmentation de la ration de fibres et restriction calorique si nécessaire) en association ou non avec des hypoglycémiants oraux (par exemple les sulfonylurées et/ou la metformine) chez les patients diabétiques de type 2, ou avec le régime et l'insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 1. Il est parfois nécessaire de traiter les diabétiques de type 2 par l'insuline pour obtenir un meilleur contrôle glycémique.

Le fait qu'un contrôle glycémique très soutenu diminue le risque de complications microvasculaires dans le diabète signifie que le but du traitement devrait être le maintien de la glycémie dans l'intervalle de référence

Interprétation des valeurs de glycémie (mmol/l)

Diagnostic	Prélèvement	Plasma veineux	Sang veineux	Sang capillaire
Normal	À jeun	< 6,1	< 5,6	< 5,6
Hyperglycémie à jeun	À jeun	≥ 6,1 et < 7,0	≥ 5,6 et < 6,1	≥ 5,6 et < 6,1
	2 h après charge en glucose*	< 7,8	< 6,7	< 7,8
Intolérance au glucose	À jeun	< 7,0	< 6,1	< 6,1
		et	et	et
	2 h après charge en glucose	≥ 7,8 et < 11,1	≥ 6,7 et < 10,0	≥ 7,8 et < 11,1
Diabète sucré	À jeun	≥ 7,0	≥ 6,1	≥ 6,1
		ou	ou	ou
	2 h après charge en glucose	≥ 11,1	≥ 10,0	≥ 11,1

*Si réalisée

Figure 11.7 Interprétation des valeurs de glycémie. Si le patient est asymptomatique, le diagnostic de diabète est posé à partir de l'observation des valeurs diagnostiques correspondantes sur au moins deux prélèvements.

physiologique. En pratique, cet objectif peut être difficile à atteindre et la mise en place d'un traitement plus fort augmente le risque d'hypoglycémie, particulièrement chez les patients traités par l'insuline. De ce fait, certains patients insulinés préfèrent éviter le risque d'hypoglycémie en maintenant un niveau d'équilibre glycémique suffisant pour prévenir le développement d'épisodes aigus d'hyperglycémie, mais insuffisant pour diminuer le risque de complications à long terme.

On considère parfois que l'on peut accepter un équilibre glycémique moins satisfaisant chez les diabétiques de type 2 âgés, dans la mesure où leur espérance de vie fait que le risque de développer des complications à long terme n'est pas significatif. Ces patients peuvent ne pas développer de manifestations aiguës d'hyperglycémie, même en présence de glycémies persistantes de l'ordre de 15 mmol/l, et ils ne sont généralement pas sujets aux épisodes d'acidocétose. Cependant, même si cette façon de voir peut se justifier, même si les objectifs thérapeutiques devraient être toujours individualisés, l'anomalie métabolique sous-jacente peut être présente depuis de nombreuses années, bien avant la traduction clinique, et certains cas de diabète de type 2 se manifestent par leurs complications plus que par les symptômes d'hyperglycémie.

Quel que soit le traitement, les fluctuations de la glycémie qui surviennent chez la plupart des patients diabétiques sont plus importantes que celles observées chez les sujets normaux.

Cas clinique 11.1

Un jeune patient, diabétique de type 1, se rend à l'hôpital en consultation pour son suivi régulier et précise qu'il ne s'est rien passé de particulier sur le plan clinique depuis sa dernière visite. On lui a expliqué précédemment comment mesurer lui-même sa glycémie mais il ne l'a pas fait, parce qu'il n'aime pas se piquer le doigt pour obtenir une goutte de sang capillaire destinée au dosage.

Bilan

Glycémie (2 h après le petit-déjeuner)	18 mmol/l
Glycosurie (miction au lever)	2 %
HbA_{1c}	6,5 %

Commentaires

L'HbA_{1c} suggère que l'équilibre glycémique est correct, en dépit du manque d'intérêt du patient pour son suivi, d'une glycémie élevée et d'une glycosurie positive. On apprend qu'il a été à une soirée la nuit précédente et qu'il a mangé beaucoup plus que d'habitude. Il ne voulait pas le dire, parce que, selon sa propre expression, il en a « marre qu'on lui fasse la morale ».

Suivi du traitement

Dans le diabète, l'efficacité du traitement est suivie sur le plan clinique par l'examen du patient, et par le dosage de la glycémie et d'autres marqueurs objectifs du contrôle glycémique.

Beaucoup de patients (ainsi que leurs soignants) contrôlent les glycémies à domicile en utilisant des bandelettes réactives et un lecteur de glycémies (voir p. 188). Cette opération est plus ou moins fréquente, en fonction des circonstances : l'exercice, une maladie intercurrente ou une modification de régime alimentaire peuvent modifier les besoins en insuline, et des contrôles plus fréquents permettent au patient d'ajuster les posologies en fonction des résultats. Le dépistage de la glycosurie est moins fréquent qu'avant. Il est seulement semi-quantitatif et n'a pas de valeur diagnostique dans le dépistage des hypoglycémies : il n'y a pour ainsi dire pas de glucose dans l'urine lorsque la glycémie est normale. L'excrétion urinaire du glucose dépend aussi de la notion de seuil rénal : si celui-ci est bas (comme, par exemple, dans les glycosuries d'origine rénale, p. 200), on peut trouver du glucose dans l'urine alors que la glycémie est normale. Le dépistage de la glycosurie devrait être utilisé seulement dans le suivi des patients qui sont incapables de réaliser les contrôles sanguins ou qui s'y refusent, et chez les patients âgés pour lesquels on est moins exigeant sur le plan de l'équilibre glycémique, en particulier s'ils sont traités seulement par le régime.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée est un moyen efficace d'évaluer rétrospectivement l'équilibre glycémique sur une longue période. L'hémoglobine subit le phénomène de glycation in vivo proportionnellement à la concentration sanguine en glucose ; la réaction passe par une étape réversible mais, une fois le produit principal stable formé (HbA_{1c}), il reste dans cet état pendant toute la durée de vie de la cellule. La proportion d'hémoglobine sous forme glyquée est donc un reflet « intégré » de la glycémie sur une période de 6 à 8 semaines. La valeur de référence de HbA_{1c} est inférieure à 6 % ; dans le diabète non équilibré, elle peut dépasser 10 %. L'interprétation doit être prudente chez les patients dont les globules rouges ont une durée de vie diminuée, par exemple dans les cas d'anémie hémolytique. Dans quelques méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée, on relève des interférences de variants de l'hémoglobine, qui donnent des résultats faussement élevés. Le dosage et l'utilisation de l'hémoglobine glyquée sont compliqués par la spécificité variable des réactifs disponibles (certains dosent également des fractions glyquées mineures en plus de HbA_{1c}) et par l'absence de standard primaire de référence. Pour toutes ces raisons, les recommandations en matière de valeurs cibles, issues des essais cliniques, peuvent ne pas être strictement applicables à la pratique locale. Cependant, en règle générale, l'objectif est d'atteindre et de maintenir une valeur aussi basse que possible (typiquement

< 7 %), sans augmenter en contrepartie la fréquence des épisodes d'hypoglycémie, surtout quand ceux-ci sont sévères. Toutefois, en pratique, beaucoup de patients n'arrivent pas à atteindre cet objectif.

Comme la proportion d'hémoglobine glyquée reflète la glycémie moyenne sur les quelques semaines précédentes, son dosage est particulièrement utile toutes les fois où il y a une discordance entre l'histoire du patient et les dosages de glucose sanguin ou urinaire. L'hémoglobine glyquée sera, par exemple, élevée chez les patients qui ont généralement un mauvais équilibre glycémique mais qui font des efforts particuliers pour suivre leur traitement juste avant la visite au médecin, pour pouvoir lui faire plaisir en lui apportant une glycémie normale.

D'autres protéines subissent aussi le phénomène de glycation. Le dosage de la fructosamine plasmatique est un indice de la glycation des protéines du plasma, en particulier l'albumine, et reflète le contrôle glycémique sur une période plus courte que HbA_{1c}, mais il est beaucoup moins utilisé.

Les autres analyses biologiques intéressantes pour le suivi du patient diabétique sont le dépistage de la microalbuminurie (témoin d'une néphropathie diabétique débutante), la créatinine plasmatique (dans une complication rénale avérée) et les lipides (en raison du risque d'athérosclérose), ainsi que les corps cétoniques urinaires (chez les patients à risque d'acidocétose). Tous ces éléments sont envisagés plus loin dans ce chapitre.

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES DU DIABÈTE

Acidocétose

L'acidocétose peut être l'événement inaugural d'un diabète de type 1, ou se développer chez un patient diabétique connu qui oublie son injection d'insuline ou pour lequel le nombre d'unités à injecter est inadapté en raison d'une augmentation des besoins, par exemple lors d'une infection, de toute situation aiguë comme l'infarctus du myocarde, un traumatisme ou un choc émotionnel. Les situations de révélation d'un diabète représentent 20–25 % des cas.

Pathogenèse

La séquence d'événements qui conduit à l'hyperglycémie et les conséquences qui en découlent sont illustrées par les figures 11.4 et 11.8. Un déficit en insuline, souvent associé à une augmentation de la sécrétion de glucagon, provoque une diminution du rapport insuline/glucagon dans le sang portal, entraînant une baisse de la concentration hépatique en fructose 2,6-bisphosphate, élément clé de la régulation. Cela détermine l'inhibition de la phosphofructokinase, et ainsi de la glycolyse, et l'activation de la fructose 1,6-bisphosphatase, qui stimule la néoglucogenèse (voir p. 187). Dans le même temps, la dégradation du glycogène est activée et la synthèse inhibée. La diminution de l'utilisation périphérique du glucose, découlant du manque d'insuline et de l'utilisation préférentielle des acides gras et des corps cétoniques comme substrats énergétiques, contribue à l'hyperglycémie mais de façon moins importante que l'augmentation de la production de glucose. L'augmentation de la sécrétion des catécholamines contribue aussi à l'hyperglycémie.

La glycosurie provoque une diurèse osmotique et entraîne une perte liquidienne, qui est exacerbée par l'hyperventilation et les vomissements. La diminution du volume plasmatique conduit à une diminution de la perfusion rénale et à une insuffisance rénale fonctionnelle. Comme la filtration glomérulaire diminue, la production de l'urine chute également et le patient, initialement polyurique, devient oligurique. L'élimination de glucose dans l'urine représente un niveau de protection contre le développement d'une hyperglycémie sévère, qui se perd au fur et à mesure que l'oligurie s'installe. L'insuffisance rénale avérée est une conséquence peu fréquente mais bien établie de l'acidocétose diabétique.

Le déficit en insuline provoque une augmentation de la lipolyse, avec une libération accrue des acides gras du tissu adipeux dans le sang circulant, et une diminution de la lipogenèse. Dans le foie, les acides gras sont normalement complètement oxydés, re-estérifiés en triglycérides ou convertis en acides acétoacétique et 3-hydroxybutyrique (cétogenèse). La cétogenèse est favorisée dans le diabète déséquilibré par la diminution du rapport insuline sur glucagon. Les mécanismes impliqués sont explicités à la figure 11.10. Une partie de l'acétoacétate est spontanément décarboxylée en acétone. Les corps cétoniques stimulent la zone gâchette ou *trigger zone* chémoréceptrice, entraînant des vomissements. Les acides acétoacétique et 3-hydroxybutyrique sont les principaux responsables de l'acidose, mais les acides gras et l'acide lactique y contribuent également. Il faut noter que chez les patients gravement atteints, une modification du statut redox peut déterminer une formation préférentielle de 3-hydroxybutyrate qui n'est pas détectée par les réactifs conventionnels de dépistage des corps cétoniques.

Prise en charge

L'acidocétose diabétique est une urgence médicale. Le traitement doit être instauré dès que le diagnostic est posé. Les objectifs du traitement sont le maintien de la perfusion tissulaire en palliant la perte hydroélectrolytique, et la réversion du trouble métabolique par administration d'insuline. Tout facteur déclenchant identifié, par exemple une infection, doit être aussi traité.

Un soluté salé isotonique est administré par voie intraveineuse pour compenser la perte liquidienne. Le débit de perfusion est adapté au cas par cas, mais il est généralement rapide, du moins au départ, afin de rame-

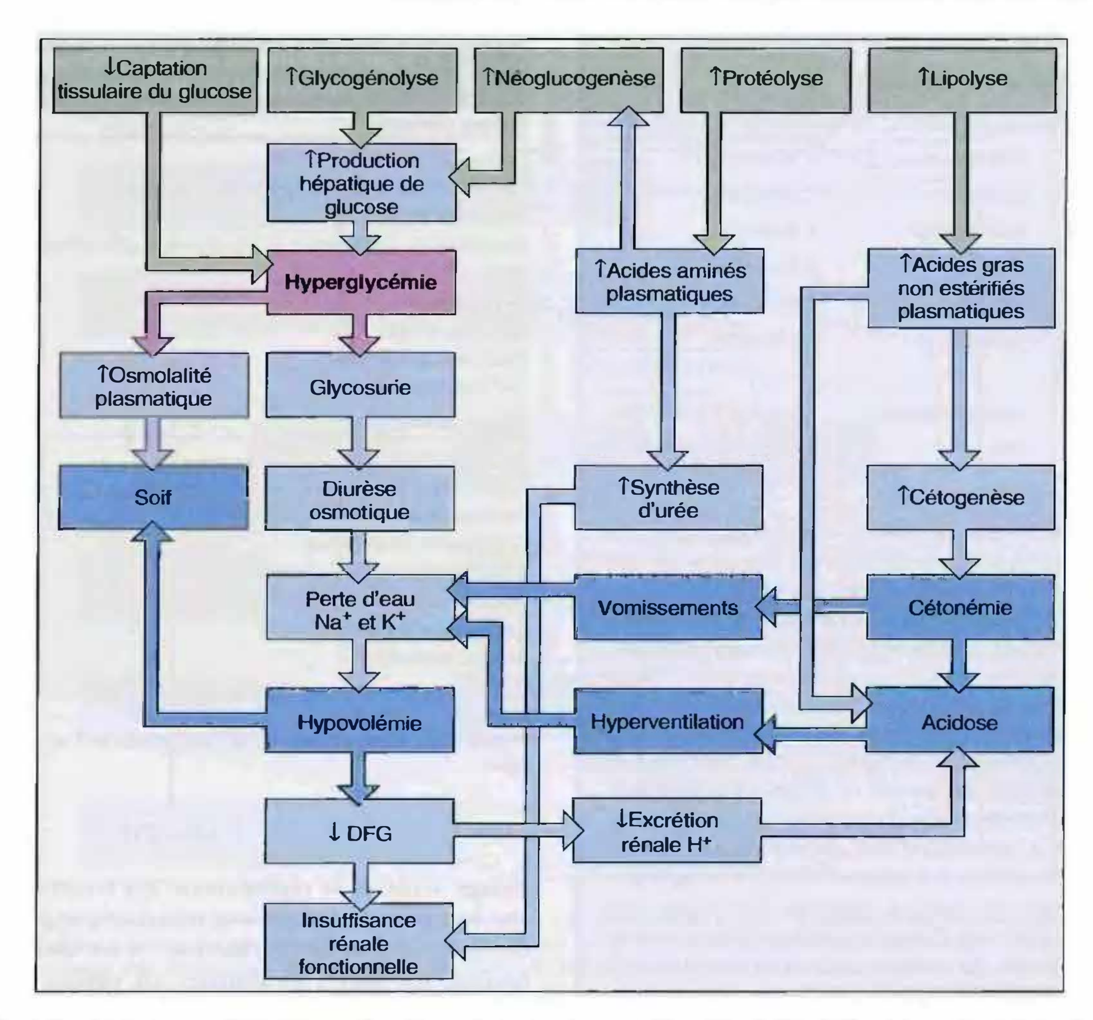


Figure 11.8 Physiopathologie de l'acidocétose diabétique, montrant les conséquences d'une diminution du rapport insuline/glucagon. L'hyperkaliémie est toujours présente, en dépit de la déplétion du pool potassique total de l'organisme, et résulte du passage du potassium des tissus vers le liquide extracellulaire et, comme le débit de filtration glomérulaire diminue, de la baisse de l'excrétion rénale. DFG : débit de filtration glomérulaire.

ner à la normale le volume liquidien extracellulaire. Une gestion appropriée du bilan hydrique est essentielle, et il peut être nécessaire de placer une voie centrale pour le suivi de la pression veineuse centrale. En cas de stase gastrique, le contenu gastrique doit être aspiré. La cathétérisation de la vessie est parfois nécessaire.

Une supplémentation potassique est indispensable : l'insuline stimule rapidement la captation cellulaire du potassium et, bien que les patients soient en général au départ hyperkaliémiques, une hypokaliémie s'installe pendant le traitement si on n'administre pas de potassium. Le suivi régulier de la kaliémie est essentiel.

On utilise le plus souvent une insuline rapide, plutôt qu'une perfusion constante, à raison de 6–10 U/h. La glycémie doit être suivie et, dès qu'elle est redescendue à des valeurs presque physiologiques, on passe à une perfusion glucosée à 5 %, et le débit d'insuline est diminué pour maintenir l'état d'euglycémie, jusqu'à ce qu'il soit possible de rétablir l'alimentation et la prise hydrique

Cas clinique 11.2

Une jeune fille âgée de 18 ans consulte son médecin de famille en raison d'une fatigue générale et d'une perte de poids. À l'interrogatoire, elle admet avoir toujours soif et a remarqué qu'elle urinait plus que d'habitude. Le médecin teste un échantillon urinaire et trouve une glycosurie. Il lui prend un rendez-vous dès le lendemain à l'hôpital, dans le service de diabétologie. Cependant, le jour suivant, la jeune fille se sent trop fatiguée pour se lever, commence à vomir et se sent somnolente. Son médecin la visite à domicile et la fait admettre en urgence à l'hôpital. À l'examen, elle présente une pression sanguine à 95/60 mmHg avec une fréquence cardiaque à 112/min et une froideur des extrémités. Elle présente également une respiration ample et profonde (dyspnée de Kussmaul) et son haleine a une odeur acétonique.

(Suite)

Cas clinique 11.2 (suite)

Bilan

Sérum :	Sodium	130 mmol/l
	Potassium	5,8 mmol/l
	Bicarbonate	5 mmol/l
	Urée	18 mmol/l
	Créatinine	140 µmol/l
	Glucose	32 mmol/l
Sang artériel :		
	Ions hydrogène	89 nmol/l (pH 7,05)
	Pco_2	2,0 kPa (15 mmHg)

Commentaires

Les signes cliniques et biologiques sont typiques d'une acidocétose diabétique (figure 11.9). La patiente présente une hypotension, une tachycardie et une froideur des extrémités, suggérant une déplétion marquée du liquide extracellulaire (déplétion sodique). Les bicarbonates et le pH abaissés, associés à l'hyperventilation et donc à une diminution de la Pco_2, témoignent d'une acidose métabolique avec compensation ventilatoire partielle. Il y a une altération de la fonction rénale (augmentation de l'urée et de la créatinine) et l'augmentation disproportionnée de l'urée par rapport à la créatinine est caractéristique d'une déshydratation avec augmentation de la production d'urée, en relation avec la mise en jeu du métabolisme des acides aminés (voir ci-après).

L'hyperkaliémie est souvent présente et résulte des effets combinés d'une diminution de l'excrétion rénale et des mouvements du potassium intracellulaire (dus au déficit en insuline, car l'insuline favorise la captation cellulaire du potassium, et à l'acidose et au catabolisme tissulaire). Toutefois, malgré l'hyperkaliémie, il y a toujours une déplétion potassique sévère. La natrémie est généralement diminuée, en raison de la déplétion sodique et du flux osmotique de l'eau à partir du compartiment intracellulaire. Bien que cette patiente soit en état d'hyperglycémie marquée, une acidocétose sévère se développe parfois à des glycémies inférieures (10–15 mmol/l). La présence de la cétose peut être confirmée par dépistage de la cétonurie au moyen de bandelettes réactives.

La pathogenèse de l'acidose et de l'hyperglycémie est discutée plus loin. Bien que le terme « coma diabétique » soit souvent utilisé comme synonyme d'acidocétose diabétique, beaucoup de patients conservent une conscience normale. La somnolence est fréquente, mais actuellement, une minorité de patients sont véritablement comateux.

Signes cliniques et biologiques de l'acidocétose diabétique
Signes cliniques
Soif
Polyurie (mais oligurie à un stade avancé)
Déshydratation
Hypotension, tachycardie et insuffisance circulatoire périphérique
Cétose
Hyperventilation
Vomissements
Douleurs abdominales
Somnolence, coma
Signes biologiques
Hyperglycémie
Glycosurie
Acidose métabolique
Cétonémie et cétonurie
Insuffisance rénale fonctionnelle
Hyperkaliémie
Hypertriglycéridémie
Hémoconcentration

Figure 11.9 Signes cliniques et biologiques de l'acidocétose diabétique.

par voie orale, ainsi qu'un schéma classique d'injections sous-cutanées d'insuline.

Il est rarement nécessaire d'administrer du bicarbonate, sauf dans les cas sévères, car la restauration d'une perfusion rénale normale permet l'excrétion de la charge acide et la régénération du bicarbonate, tandis que le retour à un équilibre métabolique physiologique diminue le taux de production. Si on utilise du bicarbonate, on doit l'administrer en petites quantités et suivre le pH artériel. La correction rapide d'une acidose peut altérer la délivrance de l'oxygène aux tissus par action sur l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, conduire ultérieurement à une alcalose lorsque les acides sont métabolisés en bicarbonate et augmenter paradoxalement la concentration en ions hydrogène du liquide céphalorachidien (LCR) en liaison avec l'équilibration retardée de la concentration en bicarbonate entre le plasma et le LCR. Le profil type de réponse au traitement d'un patient en acidocétose diabétique est montré sur la figure 11.11.

Les pertes hydroélectrolytiques d'un patient en acidocétose sont considérables et peuvent dépasser 5 l d'eau et 500 mmoles de sodium et de potassium. Il peut y avoir des pertes considérables des autres ions, en particulier le phosphate, au cours de l'acidocétose. La concentration plasmatique en phosphate doit être contrôlée, mais aucune thérapeutique de substitution n'est généralement nécessaire. Les autres anomalies biochimiques que l'on peut rencontrer sont l'augmentation de l'activité amylase plasmatique (en raison d'une diminution de l'excrétion rénale), l'hypertriglycéridémie et, dans les cas graves, l'augmentation des aminotransférases (probablement en relation avec l'hypoxie tissulaire).

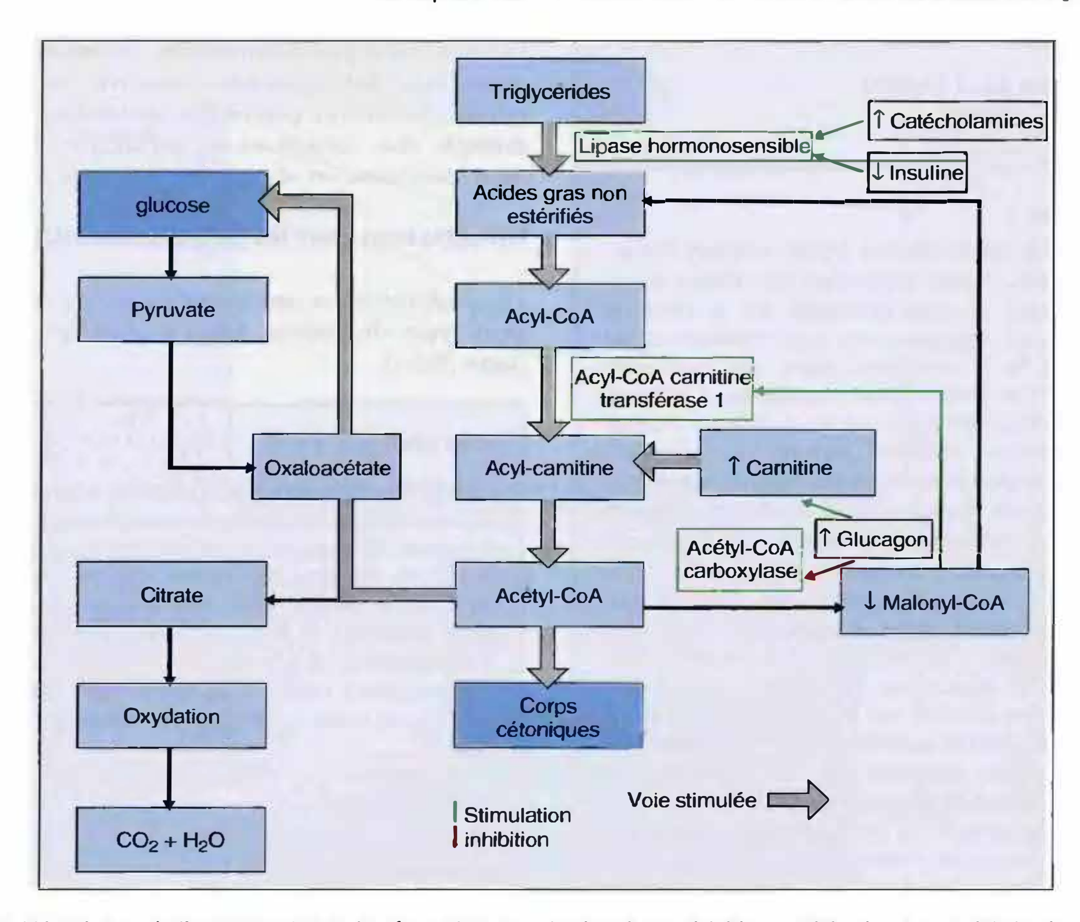


Figure 11.10 Mécanismes de l'augmentation de la cétogenèse dans l'acidocétose diabétique. L'élévation des catécholamines et la baisse de l'insuline stimulent la lipase hormonosensible, favorisant la lipolyse. Le glucagon inhibe la synthèse de malonyl-CoA, un composé intermédiaire de la synthèse des acides gras (qui, de ce fait, diminue) ; le malonyl-CoA est un inhibiteur de l'acyl-CoA carnitine transférase, dont l'activité est par conséquent augmentée. Le glucagon favorise aussi la formation de carnitine, par un mécanisme inconnu. L'augmentation de l'activité enzymatique et de la disponibilité en substrat entraîne une formation accrue d'acyl-carnitine, qui est nécessaire pour le transport des acides gras dans la mitochondrie, où a lieu la cétogenèse. L'oxaloacétate nécessaire à l'oxydation de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs est détourné vers la néoglucogenèse.

Coma hyperosmolaire

Tous les patients présentant un diabète déséquilibré ne développent pas une acidocétose. Dans le diabète de type 2, une hyperglycémie sévère peut s'installer (glycémie > 50 mmol/l) en association avec une déshydratation profonde et une osmolalité plasmatique très élevée, mais sans cétose et avec une acidose très limitée. Cette complication est souvent appelée « coma hyperosmolaire », mais les patients en acidocétose ont généralement aussi une augmentation de l'osmolalité plasmatique, dans une moindre proportion.

Prise en charge

La réhydratation et l'administration d'insuline sont les deux aspects principaux du traitement. L'insuline est donnée en perfusion intraveineuse à débit constant, mais on obtient généralement une diminution satisfaisante de la glycémie en utilisant un débit de perfusion plus faible que pour

Cas clinique 11.3

Une veuve d'une cinquantaine d'années, vivant seule, est admise à l'hôpital après que son fils l'a trouvée semi-consciente chez elle. Il ne l'a pas vue depuis une semaine, mais lors de leur dernière rencontre, elle paraissait en bonne forme. À l'examen, on la trouve profondément déshydratée mais non cétosique. Sa respiration est normale.

Bilan

Sérum :	Sodium	149 mmol/l
	Potassium	4,7 mmol/l
	Bicarbonate	18 mmol/l
	Urée	35 mmol/l
	Créatinine	180 µmol/l
	Glucose	54 mmol/l

(Suite)

Cas clinique 11.3 (suite)

Protéines totales	90 g/l
Osmolalité	370 mosmol/kg

Commentaires

L'osmolalité du sérum est très élevée, reflétant l'hyperglycémie sévère. Celle-ci a provoqué une diurèse osmotique, résultant en une diminution de la filtration glomérulaire avec rétention d'urée et de créatinine et une augmentation de la protidémie totale, due à la perte d'eau à partir du compartiment plasmatique. Les bicarbonates sont un peu au-dessous de la normale à cause de la diminution de l'excrétion rénale des ions hydrogène. Dans cette situation, la natrémie est souvent augmentée, reflétant une perte d'eau supérieure à celle de sodium en raison de la diurèse osmotique marquée.

Le coma hyperosmolaire survient seulement dans le diabète de type 2. La sécrétion d'insuline est suffisante pour prévenir une lipolyse excessive et s'opposer à l'action cétogénique du glucagon, qui sont essentielles pour le développement d'une acidocétose (les taux d'insuline requis dans ce cas sont plus bas que ceux permettant de prévenir l'hyperglycémie). Les glycémies sont généralement plus élevées que celles observées dans l'acidocétose. Les patients ne développent pas rapidement un syndrome aigu, sans doute parce que des vomissements ne sont pas associés. Cette patiente a rapporté des notions de soif et de polyurie, mais son diabète n'avait jamais été diagnostiqué. Elle a seulement essayé d'étancher sa soif en buvant de grandes quantités de boissons sucrées...

l'acidocétose. En dépit de l'augmentation considérable de l'osmolalité plasmatique, la perfusion devrait se faire avec un soluté salé isotonique, et non hypotonique, comme on le recommandait parfois autrefois. Le soluté salé isotonique remplit plus efficacement le compartiment extracellulaire, et son utilisation permet de prévenir une diminution trop rapide de l'osmolalité et, par conséquent, le danger d'une expansion trop rapide du compartiment intracellulaire (voir chapitre 2). Une supplémentation potassique est nécessaire, à un moindre degré que dans l'acidocétose. Un suivi attentif de la glycémie et de l'équilibre hydroélectrolytique est indispensable. L'héparine est parfois prescrite à titre préventif du fait de l'hyperviscosité et pour éviter un risque de thrombose. À la différence de l'acidocétose, un traitement insulinique continu est rarement nécessaire dès que la phase aiguë est passée ; les patients peuvent être généralement pris en charge par régime seul ou par régime en association aux hypoglycémiants oraux.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication peu fréquente du diabète. Autrefois, on la rencontrait surtout chez les patients traités par la fenformine, un antidiabétique oral de la classe des biguanides, mais elle est actuellement plutôt associée aux pathologies systémiques sévères, par exemple choc important ou pancréatite. Pour plus de renseignements, on se reportera à la page 46.

Hypoglycémie chez les patients diabétiques

L'hypoglycémie est une complication du traitement des deux types de diabète. Elle est abordée en détail aux pages 202–3.

Cas clinique 11.4

Une femme âgée de 42 ans, chez qui on a diagnostiqué un diabète de type 1 dans l'enfance, se plaint d'épisodes fréquents d'hypoglycémie, qui persistent malgré la diminution de ses doses d'insuline. Elle est également en aménorrhée. Son diabète était jusque-là bien contrôlé, avec seulement de temps en temps quelques épisodes d'hypoglycémie, et une HbA_{1c} dans l'intervalle 6,5–7,0 %. L'interrogatoire montre que ses besoins quotidiens en insuline ont chuté de 48 à 28 U au cours des 12 derniers mois.

Bilan

HbA_{1c}	6,5 %
LH sérique	1,2 U/l
FSH sérique	1,0 U/l

Commentaires

Les épisodes occasionnels d'hypoglycémie sont classiques chez les patients diabétiques de type 1, et on retrouve toujours un facteur déclenchant, par exemple le fait de sauter un repas ou une augmentation de l'activité physique. Des hypoglycémies récurrentes peuvent être dues à un surdosage en insuline, mais une diminution des besoins suggère une modification des processus de contre-régulation. Dans cet exemple, l'installation d'une aménorrhée, avec des concentrations basses en gonadotrophines, indique que la patiente peut avoir une insuffisance hypophysaire, avec diminution de la production d'hormone de croissance et d'ACTH, entraînant une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Cela a été confirmé par une exploration de la fonction hypophysaire qui a révélé une étiologie tumorale.

Néphropathie diabétique

La néphropathie est une cause importante de décès prématuré chez les patients diabétiques, en relation avec une pathologie cardiovasculaire ou avec une insuffisance rénale. Elle survient chez environ 30 % des patients diabétiques de type 1, et 25 % des diabétiques de type 2 (plus dans certains groupes ethniques). L'anomalie la plus

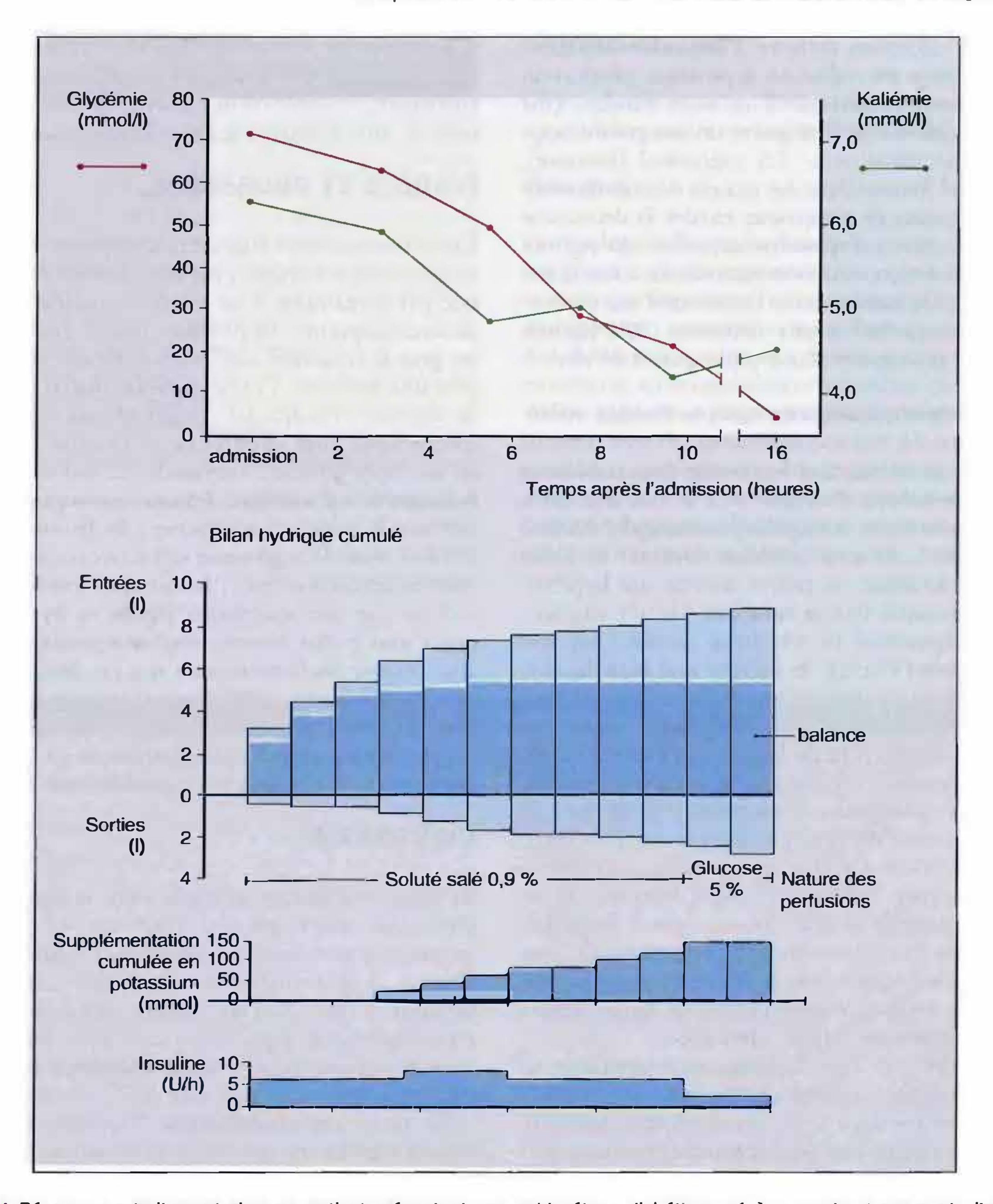


Figure 11.11 Réponse au traitement chez un patient présentant une acidocétose diabétique sévère, montrant une perte liquidienne de presque 6 l à l'admission.

précoce que l'on peut dépister est la microalbuminurie. L'excrétion urinaire normale d'albumine est inférieure à 20 μg/min (< 30 mg/24 h) ; des valeurs comprises entre 20 et 200 μg/min (30 et 300 mg/24 h) définissent la microalbuminurie. Ces quantités sont indétectables par les bandelettes réactives conventionnelles. Cette excrétion évolue en protéinurie clinique (> 200 μg/min : > 300 mg/24 h) avec une altération graduelle de la filtration glomérulaire et une augmentation de la créatininémie, pour aboutir à une insuffisance rénale avérée. Hyperlipidémie et hypertension sont fréquemment associées.

Au stade de microalbuminurie, il est démontré qu'un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (même en l'absence d'hypertension) ralentit la progression. Même au stade de néphropathie avérée, le traitement de l'hypertension et de l'hyperlipidémie, associé à une restriction de la fraction protéique alimentaire, peut être bénéfique. L'optimisation de l'équilibre glycémique est recommandée à tous les stades, mais n'a pas démontré d'effet significatif sur l'évolution.

Idéalement, tous les patients diabétiques (à l'exception des jeunes enfants et des personnes très âgées) devraient

contrôler leur excrétion urinaire d'albumine annuellement. Le dépistage est réalisé sur la première miction du matin. Les recommandations à ce sujet varient. Une approche possible est de faire suivre un test positif (rapport albumine/créatinine > 2,5 mg/mmol [homme], > 3,5 mg/mmol [femme]) par des recueils itératifs. En l'absence d'autres causes de pathologies rénales, la découverte d'un taux d'excrétion d'albumine dépassant 20 µg/min dans deux prélèvements sur trois recueillis au cours d'une période de 6 à 12 semaines traduit l'existence d'une néphropathie débutante; des valeurs dépassant 200 µg/min (300 mg/24 h) témoignent d'une néphropathie avérée.

Métabolisme des lipoprotéines dans le diabète sucré

L'insuline joue un rôle clé dans le contrôle du métabolisme lipidique, et les diabètes de types 1 et 2 sont tous les deux associés à des anomalies des lipides plasmatiques. Dans le diabète de type 1, au stade initial ou lorsque l'équilibre glycémique se détériore, on trouve souvent une hypertriglycéridémie marquée (qui se manifeste par une augmentation des lipoprotéines de très basse densité (*very low density lipoproteins* [VLDL]), et souvent aussi bien des chylomicrons), liée à une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (stimulée par l'insuline) et à une augmentation de l'activité de la lipase hormonosensible (inhibée par l'insuline), ce qui conduit à une augmentation du flux d'acides gras non estérifiés à partir du tissu adipeux, constituant des substrats pour la synthèse hépatique des triglycérides. Ces deux phénomènes sont réversibles sous traitement insulinique. Ainsi, l'importance de l'hypertriglycéridémie est assez bien corrélée à l'équilibre glycémique. Les concentrations en lipoprotéines de basse densité (*low density lipoproteins* [LDL]) peuvent être aussi augmentées, et celles des lipoprotéines de haute densité (*high density lipoproteins* [HDL]) diminuées.

Dans le diabète de type 2, l'hypertriglycéridémie est également fréquente, bien qu'elle ne soit généralement pas aussi sévère que dans le diabète de type 1 déséquilibré, sauf s'il y a en plus une prédisposition génétique. Elle est due principalement à l'augmentation de la synthèse hépatique. Les VLDL contiennent plus de triglycérides et d'esters de cholestérol proportionnellement à la quantité d'apoprotéines, et bien que les LDL ne soient pas aussi augmentées, ces particules ont tendance à être plus petites et plus denses, et donc plus athérogènes. Comme dans le type 1, les HDL sont souvent diminuées. Dans les deux types de diabète, la glycation de l'apoprotéine B peut augmenter l'athérogénicité des LDL, en diminuant leur affinité pour le récepteur correspondant, conduisant ainsi à une augmentation de la captation par les récepteurs *scavengers* (éboueurs) des macrophages.

Les lipides plasmatiques redeviennent généralement normaux chez les patients diabétiques de type 1 bien contrôlés ; la fraction HDL peut même parfois augmenter. À l'inverse, les anomalies observées dans le diabète de type 2 peuvent persister, en dépit d'un équilibre glycémique satisfaisant. Un traitement par hypolipidémiants peut être prescrit, afin de réduire le risque cardiovasculaire.

DIABÈTE ET GROSSESSE

Un diabète maternel augmente le risque de malformations congénitales. Ce risque peut être considérablement diminué par le maintien d'un excellent équilibre glycémique, dès la conception et les premiers mois de grossesse, comme on peut le conseiller aux femmes diabétiques qui envisagent une grossesse. L'hyperglycémie maternelle augmente la sécrétion insulinique fœtale et peut entraîner une macrosomie, qui compliquera l'accouchement, ainsi qu'une hypoglycémie néonatale. Le maintien d'un très bon équilibre glycémique diminue ces risques. La grossesse diminue la tolérance au glucose : les femmes traitées par insuline avant leur grossesse ont souvent des besoins augmentés pendant celle-ci ; les femmes traitées par régime seul ou par une association régime et hypoglycémiants oraux sont le plus souvent insulinées pendant la grossesse, tout comme les femmes chez qui on dépiste un diabète gestationnel (voir p. 182). Les patientes présentant un diabète gestationnel peuvent revenir à une tolérance glucidique normale après l'accouchement, mais conservent un risque élevé de développer un diabète dans le futur.

GLYCOSURIE

Bien que le diabète sucré soit la cause la plus fréquente de glycosurie, celle-ci est également mise en évidence chez les patients présentant un abaissement du seuil rénal du glucose. Il peut s'agir d'une anomalie isolée et bénigne (glycosurie rénale), d'un état transitoire au cours de la grossesse ou d'un signe clinique de pathologies congénitales ou acquises de la fonction tubulaire proximale rénale (le syndrome de Fanconi, voir p. 75).

Il existe des interférences positives de substances réductrices autres que le glucose sur certains réactifs usuels de dépistage (type Clinitest®) ; quelques exemples sont mentionnés sur la figure 11.12. Les bandelettes à la glucose oxydase sont spécifiques du glucose.

GLYCORACHIE

La concentration en glucose du LCR est dosée en routine chez les patients suspectés de méningite bactérienne, car elle est classiquement diminuée, en relation avec le métabolisme bactérien. Si le LCR est franchement purulent, le dosage de la glycorachie ne donne pas d'information complémentaire. La glycorachie correspond environ à 65 % de la valeur de la glycémie et on doit toujours l'interpréter parallèlement à un dosage sanguin réalisé au même moment.

Substances réductrices interférant avec le dépistage de la glycosurie
Glucose
Lactose (durant la lactation et au dernier trimestre de la grossesse)
Galactose (dans la galactosémie et le déficit en galactokinase)
Fructose (dans l'intolérance héréditaire au fructose et la fructosurie essentielle)
Pentoses (consommation de certains fruits et pentosurie essentielle)
Acide homogentisique (dans l'alcaptonurie)
Dérivés glucurunoconjugués des médicaments
Acide salicylique (prise excessive d'aspirine)
Acide ascorbique (prise importante de vitamine c)
Créatinine (seulement à concentration élevée)

Figure 11.12 Substances réductrices interférant avec le dépistage de la glycosurie.

HYPOGLYCÉMIE

L'hypoglycémie est classiquement, voire arbitrairement, définie comme une glycémie inférieure à 2,2 mmol/l.

Étiologies

Les étiologies d'hypoglycémie peuvent se diviser en deux catégories, celles correspondant à une glycémie faible *à jeun* et celles qui font suite à un stimulus (hypoglycémies *réactionnelles*), par exemple un repas (hypoglycémies postprandiales). L'interrogatoire du patient permet en général de rattacher le syndrome observé à l'une ou l'autre catégorie.

Des épisodes d'hypoglycémie réactionnelle peuvent survenir chez des patients présentant des hypoglycémies à jeun, bien que celles-ci ne soient jamais observées dans les situations associées aux hypoglycémies réactionnelles, en l'absence de facteur déclenchant. Les causes d'hypoglycémie sont résumées sur la figure 11.13 et la pathogenèse

Hypoglycémies	
Étiologies	**Signes cliniques**
Hypoglycémies réactionnelles	**Aigus**
Postprandiales :	Dus à la neuroglucopénie :
Chirurgie gastrique	Asthénie
Essentielle (idiopathique)	Confusion
Iatrogènes :	Lipothymie, manque de concentration
Insuline	Ataxie
Sulfonylurées	Vertiges
Alcool	Paresthésie
Autres	Hémiparésie
Erreurs innées du métabolisme :	Convulsions
Galactosémie	Coma
Intolérance héréditaire au fructose	Dus à la réponse adrénergique :
Hypoglycémies à jeun	Palpitations et tachycardie
Pathologies hépatiques et rénales (rares)	Sueurs profuses
Pathologies endocriniennes :	Rougeur de la face
Insuffisance surrénalienne	Tremblements
Insuffisance hypophysaire	Anxiété
Déficit isolé en ACTH ou en GH	Non spécifiques :
Erreurs innées du métabolisme :	Faim
Glycogénose de type I	Faiblesse
Hyperinsulinisme :	Troubles visuels
Insulinome	**Neuroglucopénie chronique**
Nésidioblastome	Troubles de la personnalité
Tumeurs extrapancréatiques	Perte de mémoire
Hypoglycémie à jeun induite par l'alcool	Psychose
Différentes formes d'hypoglycémie néonatale	Démence
Septicémie	

Figure 11.13 Principales étiologies et signes cliniques des hypoglycémies. La neuroglucopénie chronique se rencontre principalement chez les patients présentant une tumeur sécrétant de l'insuline ; les manifestations de neuroglucopénie aiguë se voient principalement chez les patients diabétiques en surdosage d'insuline, mais parfois aussi dans d'autres formes d'hypoglycémies réactionnelles.

est mentionnée dans chaque cas. Ces différentes situations sont abordées dans les paragraphes suivants.

Signes cliniques

Le glucose est un substrat énergétique essentiel pour le système nerveux, au moins à court terme ; en période de jeûne, des adaptations se mettent en place et les corps cétoniques peuvent être utilisés. Les signes cliniques d'hypoglycémie résultent du dysfonctionnement du système nerveux (neuroglucopénie) et des effets des catécholamines libérées en réponse à la chute de la glycémie.

Les signes cliniques caractéristiques d'hypoglycémie aiguë sont résumés sur la figure 11.13. Leur installation dépend de nombreux facteurs, et le seuil d'apparition varie selon les individus. Les symptômes et signes typiques surviennent plus fréquemment si la glycémie chute rapidement et si les épisodes d'hypoglycémie alternent avec des périodes de normoglycémie. Si la glycémie diminue rapidement, les symptômes peuvent apparaître à des concentrations supérieures à 2,2 mmol/l. Les signes cliniques d'hypoglycémie sont majorés lorsque le flux sanguin cérébral est altéré, alors qu'ils peuvent être atténués chez les patients sous β-bloquants, comme le propranolol, et chez les patients présentant une neuropathie autonome. Dans les hypoglycémies chroniques, les manifestations psychologiques sont souvent prédominantes, et les autres signes peuvent manquer, même à un niveau de glycémie aussi bas que 1 mmol/l.

Diagnostic

Le diagnostic d'hypoglycémie se fait en deux étapes : confirmation de la glycémie abaissée et recherche de l'étiologie. Il est important de souligner la grande variabilité du seuil d'apparition des symptômes selon les individus. Chez les enfants et les jeunes adultes, les symptômes apparaissent généralement à une concentration inférieure à 2,2 mmol/l. Les personnes âgées ont tendance à être plus sensibles à l'hypoglycémie, peut-être à cause de l'altération des capacités homéostatiques ou de la diminution de la perfusion centrale résultant de l'athérome. Les nouveau-nés, toutefois, développent le plus souvent les symptômes seulement à partir d'un seuil de 1,5 mmol/l. Bien que l'on puisse théoriquement utiliser les bandelettes réactives et les lecteurs de glycémie pour confirmer une suspicion clinique d'hypoglycémie, ces dispositifs ne sont pas suffisamment précis aux valeurs définissant la notion d'hypoglycémie, et on doit prescrire des examens de laboratoire. Le prélèvement sanguin doit être réalisé dans un tube contenant du fluorure, pour inhiber la glycolyse.

L'imputabilité des signes cliniques à l'hypoglycémie devrait être confirmée par leur réversion après administration orale ou parentérale de glucose, selon les cas. Les signes provoqués par la neuroglucopénie aiguë et la libération des catécholamines sont en principe immédiatement résolutifs, mais ceux correspondant à l'hypoglycémie chronique persistent souvent. La présence d'une glycémie abaissée et de signes d'hypoglycémie, résolutifs à l'administration de glucose, constitue la « triade de Whipple ».

L'étiologie d'une hypoglycémie peut être manifeste à l'interrogatoire du patient, particulièrement dans le cas des hypoglycémies réactionnelles. Pour les hypoglycémies à jeun, plusieurs étiologies peuvent être éliminées par des explorations simples ; dans ce cas, on doit orienter les examens vers la recherche d'une insulinosécrétion excessive. Chez l'adulte, celle-ci est souvent liée à un problème tumoral, mais chez l'enfant, le contexte étiologique est plus large.

SYNDROMES HYPOGLYCÉMIQUES

Hypoglycémies réactionnelles

Hypoglycémies iatrogènes

La plupart des patients diabétiques de type 1 présentent de temps en temps des épisodes d'hypoglycémie. Des patients perturbés sur le plan psychologique s'administrent parfois délibérément des doses excessives d'insuline pour attirer l'attention sur eux. Le plus souvent, l'hypoglycémie est la conséquence du fait de sauter un repas ou d'autres facteurs (voir cas clinique 11.5). Il faut bien

> **Cas clinique 11.5**
>
> Un jeune coureur fait un malaise lors d'un parcours de loisir de 16 km. Il est conscient mais un peu désorienté, et son discours est incohérent. Il est conduit à l'hôpital où un prélèvement capillaire au bout du doigt révèle une glycémie abaissée. Un bilan sanguin est envoyé au laboratoire. On lui administre 25 g de glucose en intraveineux et il se remet rapidement. Il révèle alors qu'il est diabétique de type 1 ; ce matin, il s'est administré sa dose normale d'insuline et il a déjeuné comme d'habitude. Le laboratoire rend une glycémie à 1,6 mmol/l. On lui donne alors des glucides par voie orale et on l'autorise à sortir le soir même, dès que sa glycémie est normalisée, en lui demandant de revenir le lendemain dans le service de diabétologie.
>
> ***Commentaires***
>
> Dans le diabète de type 1, les besoins en insuline sont diminués par l'exercice physique. Il est important que l'éducation du patient insiste sur cette notion afin que les patients diabétiques puissent réduire leurs doses d'insuline ou augmenter la prise de glucides en conséquence. Les patients diabétiques devraient toujours avoir du sucre sur eux ainsi qu'une carte signalant leur pathologie permettant de faciliter leur prise en charge en cas d'urgence.

noter que la présence d'une glycosurie ne permet pas d'exclure le diagnostic d'hypoglycémie, puisque le seuil rénal peut avoir été dépassé avant la dernière miction. Le diagnostic repose sur le dosage de la glycémie, mais en cas de doute, il est toujours possible de donner du glucose à un patient diabétique confus, voire inconscient, en attendant le résultat du laboratoire. Le glucagon peut aussi être utilisé pour traiter l'hypoglycémie : il permet une mobilisation rapide du glycogène hépatique (il n'est pas efficace chez les individus en état de jeûne). Un traitement par β-bloquants peut masquer les signes adrénergiques d'hypoglycémie (sauf la sudation) et retarder la guérison. Les patients traités par l'insuline, en particulier ceux qui s'efforcent d'avoir un bon équilibre glycémique, peuvent perdre (de façon réversible) leur sensibilité à l'hypoglycémie.

Chez les patients diabétiques de type 2, l'hypoglycémie est une complication possible des traitements par sulfonylurées. La chlorpropamide est souvent impliquée. Elle a une demi-vie longue et, du fait de son élimination rénale, a tendance à s'accumuler chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

L'hypoglycémie iatrogène, induite par d'autres médicaments que les antidiabétiques, est rare. Les β-bloquants provoquent parfois des hypoglycémies, mais seulement en association à d'autres facteurs comme le jeûne, un exercice aigu ou une pathologie hépatique. Les enfants, mais non les adultes, présentanr une intoxication par les salicylés peuvent développer une hypoglycémie sévère. Des cas ont été aussi rapportés dans les surdosages de paracétamol, probablement en liaison avec la toxicité hépatique importante de ce médicament.

Hypoglycémies postprandiales

Chez les patients qui ont subi une chirurgie gastrique avec anastomose gastro-intestinale ou pyloroplastie, une hypoglycémie, s'installant 90 à 150 min après un repas, notamment un repas riche en glucides, est fréquente. Il y a un passage rapide de glucose dans l'intestin grêle et une libération d'hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline. La réponse insulinique est excessive et il s'ensuit une hypoglycémie alors que l'absorption intestinale de glucose diminue rapidement, plus rapidement que lorsque la vidange gastrique est normale.

Les symptômes d'hypoglycémie postprandiale peuvent être décrits par des sujets qui n'ont pas subi une telle chirurgie (hypoglycémie postprandiale essentielle ou idiopathique). Bien qu'une hypoglycémie transitoire soit fréquente entre la 90e et la 150e min d'un test de HGPO (charge de 75 g de glucose), elle est le plus souvent asymptomatique et la signification de l'hypoglycémie induite par ce stimulus peu physiologique est équivoque. Il est préférable d'examiner la réponse du glucose à un repas-test standardisé, et le diagnostic ne doit pas être posé sans la concordance d'une glycémie basse et de signes cliniques d'hypoglycémie, résolutifs au resucrage. Ainsi définie, l'hypoglycémie réactionnelle idiopathique est peu fréquente. Son étiologie est incertaine : il n'y a pas d'altération évidente de l'homéostasie glucidique chez ces patients.

Alcool et hypoglycémies réactionnelles

Les hypoglycémies induites par l'insuline ou d'autres médicaments sont potentialisées par l'alcool. L'alcool augmente aussi la réponse insulinique à une charge orale en glucose et, de ce fait, toute tendance à l'hypoglycémie réactionnelle postprandiale. L'hypoglycémie à jeun induite par l'alcool est illustrée par le cas clinique 11.7.

Autres causes d'hypoglycémie

Différentes erreurs innées du métabolisme se traduisent cliniquement par des hypoglycémies. Dans la mesure où le diagnostic est généralement posé dans l'enfance, elles sont envisagées dans le cadre des hypoglycémies néonatales et infantiles (voir p. 206).

L'arrêt brutal d'une perfusion de glucose hypertonique, dans le contexte de l'alimentation parentérale, peut déclencher une hypoglycémie, en particulier lorsque l'insuline est administrée en parallèle. Une hypoglycémie peut aussi survenir après une dialyse contre un bain enrichi en glucose.

Hypoglycémies à jeun

Insulinome

L'insulinome est une tumeur sécrétante des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Bien que peu fréquente, c'est une cause importante d'hypoglycémie à jeun. La glycémie doit être mesurée chez tout patient présentant un évanouissement, un malaise de type vagal ou bien une ischémie transitoire, afin d'exclure une hypoglycémie, bien qu'un insulinome se traduise souvent plus par des modifications comportementales que par des signes classiques d'hypoglycémie aiguë. Pour cette raison, il y a souvent un certain délai avant que le diagnostic ne soit envisagé et les explorations appropriées entreprises.

Les autres étiologies d'hypoglycémies à jeun (voir plus loin) sont plus évidentes sur le plan clinique et, à l'exception des hypoglycémies induites par l'insuline et les sulfonylurées, ainsi que l'hypoglycémie provoquée par un sepsis, elles sont associées à des concentrations plasmatiques en insuline basses. L'existence d'une tumeur sécrétant de l'insuline peut être suspectée devant la découverte d'une insulinémie anormalement élevée (> 20 pmol/l) à un moment où la glycémie est basse (< 2,2 mmol/l). Le dosage du peptide C doit être aussi réalisé. Bien que sécrété en quantités équimolaires avec l'insuline, le peptide C est éliminé plus lentement de la circulation, de sorte qu'il est un marqueur d'insulinosécrétion plus fiable que l'insuline elle-même. Le dosage

Cas clinique 11.6

Une femme demande une ambulance par téléphone parce qu'elle est incapable de réveiller son mari un matin ; elle a remarqué des tremblements du bras et de la jambe gauches. Aux urgences hospitalières, il est pâle, en sueur, avec un pouls rapide. Sa glycémie est à 0,8 mmol/l. Il reprend un peu conscience après administration d'un bolus intraveineux de glucose, mais redevient très vite confus, ce qui rend nécessaire une perfusion continue de glucose pendant plusieurs heures pour résoudre l'hypoglycémie.

L'épouse avoue qu'elle est de plus en plus inquiète pour son mari. Avant, c'était un homme de caractère égal, mais les 6 derniers mois, il est souvent rentré à la maison de mauvaise humeur, n'a prêté que peu d'attention à son épouse et à leur jeune enfant et a pris l'habitude de s'asseoir en silence jusqu'au repas du soir. Après avoir dîné, son comportement redevenait normal, et il ne semblait pas se souvenir de son attitude précédente. Deux matins avant son admission aux urgences, elle l'a trouvé assis dans son lit, apparemment conscient mais regardant vaguement le mur, en silence ; elle s'est arrangée pour lui faire prendre son habituelle tasse de thé sucré et il s'est remis rapidement.

Un diagnostic d'insulinome est envisagé, confirmé par une insulinémie à 480 pmol/l, à un moment où le patient doit se trouver en hypoglycémie. Il présente par ailleurs une hépatomégalie, avec augmentation de l'activité phosphatase alcaline sérique. L'artériographie cœliomésentérique permet d'individualiser un important défaut de remplissage au niveau hépatique ; par laparotomie, on révèle de nombreuses localisations métastatiques hépatiques, dont les caractéristiques histologiques orientent vers un insulinome. Une tumeur unique, de petite taille, est trouvée dans le pancréas. Aucune opération n'est envisageable ; le patient répond bien aux antitumoraux dans un premier temps, puis rechute et meurt 6 mois après.

Commentaires

Ce cas illustre la symptomatologie parfois curieuse des insulinomes, qui peuvent se traduire par une hypoglycémie chronique. Dans ce cas, une épreuve fonctionnelle ne contribuerait pas plus au diagnostic. Quand cela est nécessaire, le test d'hypoglycémie insulinique avec dosage du peptide C est préférable aux autres tests décrits, utilisant, par exemple, le glucagon ou l'alcool comme agent sécrétagogue de l'insuline. La majorité des insulinomes (environ 90 %) sont bénins, contrairement au cas présenté. Dans environ 10 % des cas, la tumeur pancréatique est multiple et elle peut être associée à d'autres adénomes endocriniens (néoplasie endocrinienne multiple de type 1, voir p. 309).

Le traitement de choix est la résection chirurgicale, quand cela est possible, et dans le cas des tumeurs bénignes, le pronostic est bon. Le diazoxide peut être prescrit en phase préopératoire pour prévenir les hypoglycémies. Il agit en réduisant la sécrétion d'insuline des cellules β normales et néoplasiques. La streptozotocine, cytotoxique spécifique des cellules β, est indiquée dans la prise en charge des insulinomes malins quand la chirurgie est impossible ou qu'elle a échoué.

du 3-hydroxybutyrate plasmatique peut donner des informations intéressantes. L'insuline inhibe la lipolyse et donc la production de 3-hydroxybutyrate. Des concentrations élevées (> 600 µmol/l) sont observées dans les hypoglycémies avec suppression de la sécrétion insulinique (par exemple, déficit en cortisol, pathologies hépatiques). Dans l'hyperinsulinémie et les hypoglycémies liées à des tumeurs, les taux de 3-hydroxybutyrate sont généralement bas.

Idéalement, les prélèvements sanguins devraient être réalisés lorsque le patient est symptomatique. Dans le cas contraire, ou en l'absence de crises aiguës, on doit faire les prélèvements après une nuit de jeûne, trois matins d'affilée : dans ces conditions, on met en évidence une hypoglycémie biologique (bien que souvent asymptomatique) dans 90 % des cas d'insulinome. Si on n'apporte pas la preuve de l'hypoglycémie, les patients chez qui l'on suspecte un insulinome peuvent réaliser une épreuve de jeûne. Une hypoglycémie clinique se développe chez presque tous les patients au bout de 72 h de jeûne, et peut être aussi provoquée par la réalisation d'un exercice physique. Des prélèvements sanguins sont collectés toutes les 4 à 6 h et à chaque épisode d'hypoglycémie clinique ; on dose l'insuline et le peptide C plasmatiques dans tous les prélèvements où la glycémie est basse. Bien que les sujets normaux développent aussi parfois des hypoglycémies lors de ce type d'épreuve (les femmes plus fréquemment que les hommes), celles-ci sont asymptomatiques et l'insuline plasmatique est basse (classiquement < 20 pmol/l).

L'épreuve de jeûne sur 72 h est une exploration longue, et on peut parfois proposer en alternative un test d'hypoglycémie insulinique (p. 124). L'hypoglycémie est induite par l'insuline (selon un protocole strictement défini) et on dose le peptide C plasmatique. Le peptide C est absent des préparations injectables d'insuline. Chez un sujet normal, l'induction de l'hypoglycémie supprime la sécrétion endogène d'insuline et de peptide C. En cas d'insulinome, cette réponse est absente ; une concentration plasmatique en peptide C supérieure à 100 pmol/l

témoigne d'une sécrétion continue et autonome d'insuline. Certaines formes d'insulinome sécrètent principalement de la pro-insuline, mais comme celle-ci est généralement dosée en même temps que l'insuline dans les trousses commerciales classiques, un dosage distinct de pro-insuline n'est pas nécessaire.

On notera que les tests de tolérance au glucose sont sans intérêt dans l'exploration des insulinomes.

Tumeurs extrapancréatiques

Des hypoglycémies surviennent parfois dans le contexte de tumeurs extrapancréatiques, comme les carcinomes hépatocellulaires et surrénaliens, les tumeurs carcinoïdes et les tumeurs volumineuses d'origine mésenchymateuse, par exemple les mésothéliomes. Les patients n'ont généralement pas de cétose et, sauf dans certaines tumeurs carcinoïdes, l'insuline plasmatique n'est pas augmentée. Il a été suggéré qu'une augmentation de la captation de glucose par la tumeur pouvait être en cause, mais ce n'est vraisemblablement pas la seule explication. La production hépatique de glucose est fréquemment diminuée, bien que la réponse glucogénique au glucagon soit normale. Il est probable que les hypoglycémies soient liées à la sécrétion de facteurs de croissance de type insulin-like (*insulin-like growth factors* [IGF]) par la tumeur. Chez ces patients, les concentrations plasmatiques d'IGF-1 sont uniformément abaissées mais les IGF-2 (en particulier la forme libre, non liée aux protéines) sont souvent augmentées, et le rapport IGF-1/IGF-2 diminué. Des cytokines comme le *tumour necrosis factor* (TNF-α) ont été aussi impliquées.

Pathologies hépatiques et rénales

Bien que le foie soit un organe central de l'homéostasie glucidique, ses réserves fonctionnelles sont si importantes qu'une hypoglycémie est rarement un signe clinique de pathologie hépatique. Elle peut toutefois survenir en cas de destruction hépatocellulaire rapide et massive faisant suite à une intoxication par le paracétamol ou d'autres toxiques. En dehors du foie, le rein est le seul organe capable de réaliser la néoglucogenèse ; il est aussi impliqué dans le catabolisme de l'insuline. Ces éléments peuvent expliquer en partie les hypoglycémies sévères qui surviennent occasionnellement au stade terminal de l'insuffisance rénale.

Pathologies endocriniennes

Un déficit en hormones de contre-régulation est une cause connue mais peu fréquente d'hypoglycémie. Un déficit en cortisol peut être soit primaire, lié à une insuffisance surrénalienne, soit secondaire à une insuffisance hypophysaire globale ; on peut rencontrer des hypoglycémies dans les deux situations. Une hypoglycémie modérée peut survenir dans les déficits isolés en ACTH ou en hormone de croissance, mais dans ce dernier cas, elle n'est jamais symptomatique.

De façon surprenante, vu son rôle dans le métabolisme glucidique, le manque d'adrénaline chez les patients ayant subi une surrénalectomie bilatérale et traités par glucocorticoïdes n'entraîne jamais d'hypoglycémie et n'interfère pas avec la capacité de réagir à une hypoglycémie induite.

Hypoglycémie à jeun induite par l'alcool

Cas clinique 11.7

Un matin, un vieil homme est retrouvé inconscient par l'un des compagnons partageant avec lui la maison en ruine où ils ont dormi. La soirée précédente, il a beaucoup bu et bien que cela lui arrive régulièrement, il n'a jamais été aussi confus le lendemain. Une ambulance est appelée et il est admis à l'hôpital, en état d'hypoglycémie profonde. Il répond rapidement au glucose intraveineux et ne semble plus alors en état d'ébriété. Il refuse tout traitement, signe une décharge et quitte l'hôpital le jour même.

Commentaires

L'hypoglycémie à jeun induite par l'alcool est due principalement à l'effet inhibiteur de l'alcool sur la néoglucogenèse. Toutefois, il peut y avoir aussi chez certains alcooliques un déficit acquis en ACTH, et une mauvaise nutrition ou une pathologie hépatique sont des facteurs favorisants. Comme dans ce cas, l'hypoglycémie se développe de façon typique plusieurs heures après la prise alcoolique (voir alcool et hypoglycémies réactionnelles, p. 203), lorsque les réserves hépatiques de glycogène sont épuisées. Les signes d'ébriété sont alors parfois absents et l'alcoolémie sanguine indétectable. Bien que décrite pour la première fois, et plus fréquente, chez l'alcoolique chronique en situation de malnutrition, une hypoglycémie peut aussi être induite par l'alcool chez des sujets sains dont les réserves hépatiques en glycogène sont déplétées par manque de nourriture.

Sepsis

Des hypoglycémies surviennent parfois chez les patients septicémiques. Elles résultent sans doute de la libération de cytokines, qui stimulent l'insulinosécrétion ou agissent directement sur la production hépatique de glucose. L'altération de la fonction rénale est sans doute aussi impliquée.

Erreurs innées du métabolisme

L'hypoglycémie à jeun est un signe caractéristique de la glycogénose de type I, discutée en détail page 281.

HYPOGLYCÉMIES DE L'ENFANT

Hypoglycémies néonatales

Bien que les nouveau-nés paraissent développer le syndrome d'hypoglycémie à un seuil plus bas, il est clair que même une hypoglycémie asymptomatique peut être préjudiciable (particulièrement par rapport au système nerveux central). L'attitude ancienne, qui consistait à considérer une valeur seuil plus basse pour la définition de l'hypoglycémie en période néonatale, devrait donc être abandonnée.

Une hypoglycémie peut survenir de façon transitoire chez des bébés apparemment sains, mais cela est particulièrement fréquent chez les enfants en situation de détresse respiratoire, avec une infection sévère, des dommages cérébraux ou chez les enfants de petit poids de naissance. Les enfants prématurés ou de petit poids de naissance ont un risque élevé de développer une hypoglycémie néonatale parce qu'ils naissent avec de faibles réserves hépatiques en glycogène et qu'ils ont fréquemment des problèmes d'alimentation. Un véritable bouleversement physiologique se produit à la naissance et, en ce qui concerne le métabolisme glucidique, il y a une interruption brutale de l'apport maternel en glucose et la glycogénolyse doit couvrir la période qui précède l'installation d'une alimentation autonome. Les bébés nés de mères diabétiques ont parfois une hyperplasie des îlots de Langerhans, qui augmente le risque d'hypoglycémies survenant immédiatement dans la période postnatale, même si celles-ci ne persistent pas par la suite.

Hypoglycémies de l'enfance

On peut retrouver les situations déjà évoquées plus haut. Il existe d'autres causes d'hypoglycémie pendant cette période (figure 11.14) ; celles-ci sont discutées ci-après. Les erreurs innées du métabolisme associées à l'hypoglycémie se manifestent fréquemment au cours des premières semaines de la vie.

Après la période néonatale, les réserves énergétiques sont généralement suffisantes pour prévenir les hypoglycémies de jeûne, à moins d'un déficit des mécanismes homéostatiques (par exemple en conséquence d'une pathologie endocrinienne). Toutefois, chez certains enfants, une période de jeûne – par exemple, au décours d'une pathologie intercurrente – peut entraîner une hypoglycémie. La sécrétion d'insuline est abolie et il y a une cétose. Ces enfants sont souvent maigres et ont parfois des antécédents de petit poids de naissance. On pense que l'hypoglycémie résulte d'une mobilisation insuffisante des précurseurs glucoformateurs (notamment l'alanine) mais aucun déficit particulier n'a été décrit et il n'y a pas d'examen spécifique de cette entité, parfois appelée cétose périodique idiopathique. Cette

Cas clinique 11.8

Un enfant en bonne santé, de sexe féminin, âgé de 2 mois, d'abord nourri au sein, se met à vomir quand on lui donne des préparations sucrées à base de lait de vache. Elle réagit de la même façon avec les jus de fruits et parfois somnole un peu après ce type de repas. Sa mère a essayé plusieurs types d'aliments et a appris à éviter ceux qui rendent son enfant malade. L'enfant grandit en développant une aversion aux produits alimentaires sucrés et aux fruits. Son frère, né 3 ans après, présente les mêmes symptômes.

Bien plus tard, quand les deux enfants deviennent étudiants en médecine, ils se demandent si cette aversion est due à une intolérance héréditaire au fructose. Des tests de tolérance au fructose sont réalisés et déclenchent une hypoglycémie, des vomissements et les autres signes caractéristiques de cette affection.

Commentaires

Si l'on ne fait pas le lien entre la pathologie infantile et ce problème d'intolérance aux glucides alimentaires, il peut y avoir de sérieuses conséquences à long terme : problèmes de développement, cirrhose et dysfonction tubulaire rénale, par exemple. Si on proscrit le fructose et s'il n'y a pas de dommages hépatiques ou rénaux irréversibles, les patients présentant une intolérance au fructose demeurent asymptomatiques. L'origine de l'intolérance est l'absence d'isoenzyme B de la fructose 1-phosphate aldolase, qui catalyse la conversion de fructose 1-phosphate et de fructose 1,6-bisphosphate en trioses.

En l'absence de l'isoenzyme B, les autres isoenzymes (A et C), qui représentent 15 % de l'activité catalytique, métabolisent moins de fructose 1-phosphate mais sont encore suffisamment actives pour convertir le fructose 1,6bisphosphate en trioses dans la voie glycolytique. Cependant, quand il y a ingestion de fructose, il est toujours converti par la fructokinase en fructose 1-phosphate dans la voie normale, mais comme les isoenzymes A et C ont une activité insuffisante pour le métaboliser, le fructose 1-phosphate s'accumule. Les manifestations cliniques résultent de cette accumulation, qui inhibe la synthèse de glucose, et de la déplétion en ATP et en phosphate, dans la mesure où le fructose est phosphorylé mais non métabolisé.

tendance à l'hypoglycémie disparaît généralement vers l'âge de 5 ans.

Un hyperinsulinisme peut provoquer une hypoglycémie néonatale persistante. Il y a souvent une hyperplasie des canaux pancréatiques et des îlots. Cette situation rare était connue autrefois sous le nom de nésidioblastome. Plusieurs cas ont été mis en relation avec des mutations génétiques, portant par exemple sur les gènes du récepteur des sulfonylurées, du canal potassique ATP-dépendant au niveau des membranes plasmiques des cellules des îlots, de la glucokinase ou de la glutamate déshydrogénase. Chez les enfants présentant un déficit en glutamate déshydrogénase, une forte ration protéique peut faciliter la survenue d'hypoglycémie, ce qui correspond à l'entité autrefois appelée « hypoglycémie leucine-sensible ». Le diagnostic repose sur la base d'une hypoglycémie persistante, sans cétose, associée à une concentration plasmatique en insuline paradoxale. Aucune tumeur n'est retrouvée. Le « nésidioblastome » peut régresser à l'adolescence et doit être traité médicalement (par le diazoxide ou l'octréotide), puis dans un second temps chirurgicalement, par pancréatectomie partielle, si le traitement médical ne permet pas de contrôler la symptomatologie.

Les erreurs innées du métabolisme associées à l'hypoglycémie comprennent la galactosémie, certaines glycogénoses, les déficits de la β-oxydation des acides gras, l'intolérance héréditaire au fructose, et quelques acidémies organiques et aminoacidopathies.

Étiologies des hypoglycémies de l'enfance

Hypoglycémie néonatale transitoire

Hyperinsulinémie
Hyperplasie des îlots de Langerhans
Insulinome

Erreurs innées du métabolisme, comprenant :
Glycogénoses
Galactosemie
Intolérance héréditaire au fructose
Déficits de la β-oxydation

Autres causes
Prématurité
Faible poids de naissance
Pathologies endocriniennes
Jeûne
Médicaments
Cétose périodique idiopathique

Figure 11.14 Étiologies des hypoglycémies de l'enfance.

Résumé

- **Physiologiquement**, des mécanismes homéostatiques assurent le maintien des concentrations sanguines de glucose dans des limites étroites, que l'individu soit en période postprandiale ou à jeun.
- Le **diabète sucré** est une pathologie caractérisée par une **intolérance au glucose avec tendance à l'hyperglycémie** et il est dû à un déficit relatif ou absolu en insuline. Il peut être secondaire à une autre pathologie pancréatique mais, dans la majorité des cas, il est idiopathique. Le **type 1** touche de façon caractéristique les patients jeunes. C'est une pathologie auto-immune qui, classiquement, se déclare de façon brutale. Le **type 2** touche préférentiellement les sujets d'âge moyen ou les personnes âgées et s'exprime de façon plus progressive. Des facteurs génétiques et environnementaux interviennent notablement dans la pathogenèse.
- L'**hyperglycémie** entraîne une glycosurie et provoque une diurèse osmotique, déterminant ainsi les signes cliniques caractéristiques de polyurie et de soif. Si le traitement est inapproprié, les patients diabétiques de type 1 peuvent développer une **acidocétose**. Dans cette situation, l'hyperglycémie, associée à une augmentation de la lipolyse, de la protéolyse et de la cétogenèse, conduit à une déshydratation sévère, une perte ionique, une insuffisance rénale fonctionnelle et une acidose métabolique profonde. Les patients diabétiques de type 2 conservent un degré d'insulinosécrétion suffisant pour prévenir la lipolyse excessive et la cétogenèse indispensables à la production des corps cétoniques. Au lieu de cela, un traitement inapproprié peut conduire au développement d'une hyperglycémie et d'une déshydratation très sévères, produisant un **état non cétogène, hyperosmolaire**. L'acidocétose et le coma hyperosmolaire sont des urgences médicales ; leur prise en charge comporte un apport liquidien et une insulinothérapie, des supplémentations diverses et le traitement de tout facteur spécifique préexistant ou de complication.
- À long terme, les patients diabétiques ont un risque de développement de **complications microvasculaires** (rétinopathie, neuropathie et néphropathie) et d'**athérosclérose**. La présence d'une **microalbuminurie** est un indicateur précoce (à un stade où le traitement est possible) de néphropathie. Le diabète est associé à divers désordres du métabolisme lipidique qui prédisposent à l'athérosclérose.
- Le **traitement** du diabète a pour but de diminuer la symptomatologie et de prévenir à la fois les complications à court et à long termes. L'efficacité du traitement, qu'il s'agisse de l'insuline, des antidiabétiques oraux ou de la prise en charge diététique seule, peut être évaluée cliniquement et par la détermination des glycémies, au laboratoire ainsi que par les patients eux-mêmes. Le dosage

d'**hémoglobine glyquée (HbA_{1c})** est un témoin fiable de l'équilibre glycémique sur quelques semaines.

- Les **causes d'hypoglycémie** sont divisées en deux catégories selon les circonstances de survenue : à jeun (hypoglycémie à jeun) ou après stimulation par un facteur déclenchant, qui peut être la prise alimentaire (hypoglycémie réactionnelle). Les étiologies d'**hypoglycémies à jeun** comprennent les tumeurs sécrétant de l'insuline (**insulinomes**) et d'autres tumeurs produisant des substances *insulin-like*, l'insuffisance hypophysaire ou surrénalienne, les pathologies hépatiques sévères et les glycogénoses, en particulier le type I (déficit en glucose-6-phosphatase). Si l'on excepte les patients présentant un insulinome, les signes cliniques d'hypoglycémie sont rarement les seules manifestations de ces pathologies. Le diagnostic d'insulinome repose sur la mise en évidence d'une concentration plasmatique anormalement élevée d'insuline (et de peptide C) à un moment où le patient devrait être physiologiquement en situation d'hypoglycémie. Cela peut être révélé après une nuit de jeûne, ou induit si nécessaire par un exercice physique. Les tests de stimulation de la sécrétion d'insuline sont rarement indiqués dans ce contexte.
- Les **hypoglycémies réactionnelles** peuvent être provoquées par des médicaments, comme l'insuline et certains antidiabétiques oraux. Une hypoglycémie peut survenir après une prise alcoolique ; plusieurs syndromes distincts d'hypoglycémie induite par l'alcool ont été décrits. Après une chirurgie gastrique, l'accélération de la vidange gastrique peut entraîner une sécrétion inappropriée d'insuline et conduire à l'hypoglycémie.
- L'hypoglycémie est particulièrement fréquente chez les **nouveau-nés** à petit poids de naissance et représente un risque pour les enfants nés de mères diabétiques. C'est aussi une manifestation clinique de différentes erreurs innées du métabolisme.
- De façon aiguë, l'hypoglycémie détermine des **signes cliniques** en relation avec la réponse adrénergique et la neuroglucopénie. Ceux-ci régressent rapidement après administration de glucose. Les patients présentant une hypoglycémie chronique, par exemple dans les cas d'insulinome, ont fréquemment des troubles comportementaux ou une psychose avérée, et les manifestations aiguës d'hypoglycémie peuvent être absentes.

Chapitre 12

CALCIUM, PHOSPHATE ET MAGNÉSIUM

INTRODUCTION

Le calcium est la substance minérale la plus abondante de l'organisme humain. Un organisme adulte en contient approximativement 25 000 mmoles (1 kg), dont 99 % sont liés au squelette. Le calcium total du liquide extracellulaire (LEC) est d'environ 22,5 mmoles, dont 9 mmoles dans le plasma (figure 12.1). L'os n'est pas métaboliquement inerte. La plus grande partie du pool calcique osseux est stable, mais il y a un échange de 500 mmol/24 h environ entre l'os et le LEC, afin de maintenir l'homéostasie calcique. Environ 7,5 mmol/24 h sont échangés entre le pool stable et le LEC, dans le contexte du remodelage osseux (voir ci-dessous). Au niveau rénal, le calcium ionisé est filtré par les glomérules (240 mmol/24 h). La plus grande partie est réabsorbée au niveau tubulaire et le taux normal d'excrétion du calcium est de 2,5–7,5 mmol/24 h. L'excrétion rénale calcique obligatoire est d'environ 2,5 mmol/24 h. En raison des pertes fécales, l'apport alimentaire minimal doit être approximativement de 12,5 mmol/24 h (mais il est plus élevé au cours de la croissance, de la grossesse et de la lactation). Les sécrétions gastro-intestinales contiennent du calcium, dont une partie est réabsorbée en même temps que le calcium alimentaire. Dans la mesure où le calcium du LEC est effectivement échangé

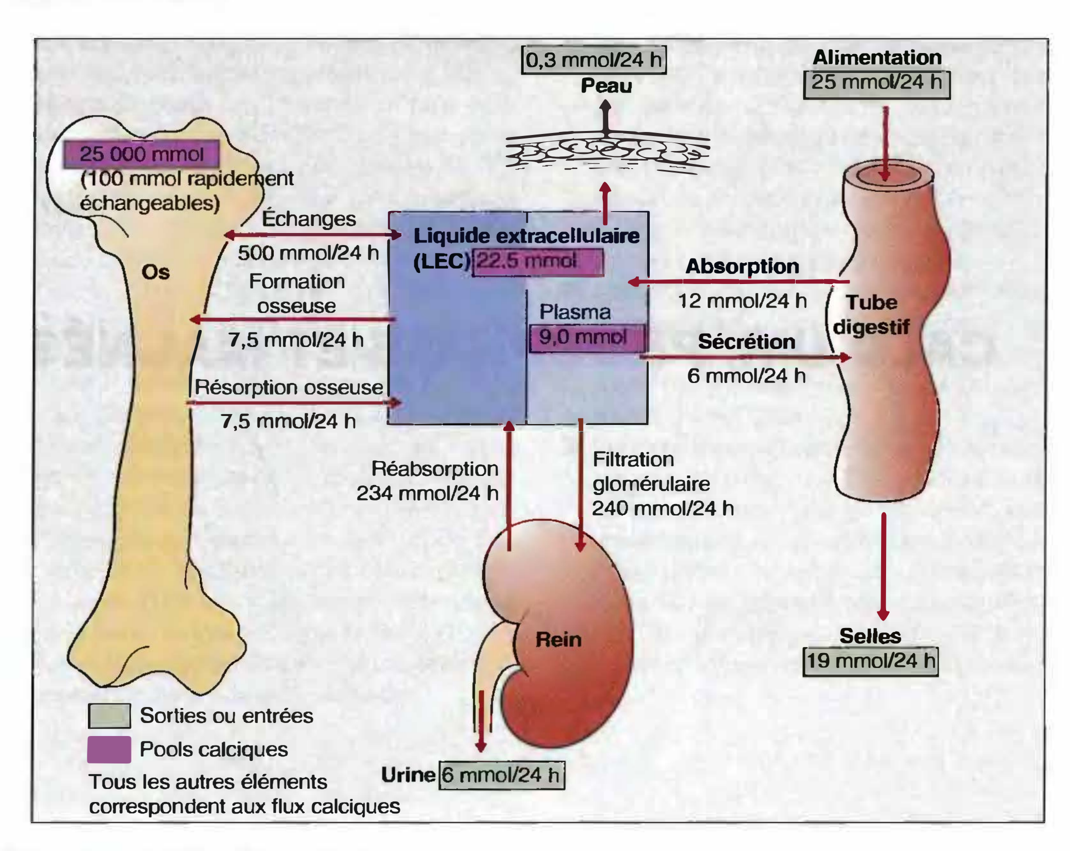


Figure 12.1 Échanges de calcium dans l'organisme.

entre les reins, le tube digestif et l'os environ 33 fois par 24 h, une petite modification de l'un de ces flux métaboliques peut avoir une incidence importante sur la concentration en calcium du LEC, et donc de celle du plasma.

Le calcium a de nombreuses et importantes fonctions dans l'organisme (figure 12.2). Son effet sur l'activité neuromusculaire est particulièrement important pour la symptomatologie de l'hypocalcémie et de l'hypercalcémie, comme décrit plus loin dans ce chapitre.

OS

L'os est constitué par le tissu ostéoïde, une matrice collagénique organique, sur laquelle se déposent des complexes inorganiques de sels de calcium hydratés appelés hydroxyapatites. Ils présentent la formule générale :

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$$

Même lorsque la croissance est terminée, l'os reste biologiquement actif. Un cycle continu (« remodelage ») s'installe, avec la résorption osseuse (médiée par les ostéoclastes), suivie par la formation d'un nouveau tissu osseux (médiée par les ostéoblastes) (voir figure 15.1). À tout moment, environ 5 % de la masse osseuse de l'adulte sont soumis au remodelage. Ce processus est contrôlé et coordonné par des hormones, des facteurs de croissance et des cytokines. La formation osseuse implique la synthèse de tissu ostéoïde et un apport approprié de calcium et de phosphate pour le dépôt d'hydroxyapatite. La phosphatase alcaline, sécrétée par les ostéoblastes, est essentielle à ce phénomène, vraisemblablement en permettant la libération de phosphate à partir du pyrophosphate. L'os est un important réservoir de calcium, de phosphate et, à un moindre degré, de magnésium et de sodium.

Fonctions du calcium

Fonctions	Exemples
Structurale	Os Dents
Neuromusculaire	Contrôle de l'excitabilité Libération de neurotransmetteurs Initiation de la contraction musculaire
Enzymologique	Cofacteur des facteurs de la coagulation
Signalisation	Second messager intracellulaire

Figure 12.2 Fonctions du calcium.

CALCIUM PLASMATIQUE

Dans le plasma, le calcium existe sous trois formes (figure 12.3) : liée aux protéines (principalement à l'albumine), complexée au citrate et au phosphate, et libre. Seule cette dernière fraction est physiologiquement active et c'est la concentration en calcium ionisé qui est maintenue constante par les mécanismes homéostatiques.

Au cours de l'alcalose, des ions hydrogène se dissocient de l'albumine, et la fixation du calcium à l'albumine augmente. Il y a aussi une augmentation de la fraction complexée. Il en résulte une chute de la concentration en calcium ionisé, qui peut être suffisante pour entraîner une symptomatologie d'hypocalcémie, bien que la concentration plasmatique totale en calcium soit inchangée. Au cours de l'acidose aiguë, on observe le phénomène inverse, c'est-à-dire une augmentation de la concentration en calcium ionisé.

Les méthodes les plus fréquemment utilisées pour la détermination de la calcémie dosent le calcium total, bien que l'on puisse mesurer le calcium ionisé par électrode sélective. Cependant, une mesure exacte du calcium ionisé suppose l'absence d'air dans l'échantillon ; cela est généralement peu aisé, en dehors du contexte des analyses de biologie délocalisée. Heureusement, les valeurs de calcium total suffisent à la plupart des situations cliniques. Un des avantages incontestables des dosages de calcium ionisé par rapport aux méthodes conventionnelles évaluant le calcium total est la rapidité d'obtention des résultats. Ils peuvent donc être utiles pour suivre les variations du calcium dans des situations caractérisées par des modifications rapides de concentration, par exemple au cours d'une exsanguino-transfusion ou d'une chirurgie avec circulation extracorporelle.

Les modifications de la concentration plasmatique de l'albumine affectent la concentration totale du calcium, indépendamment de celle du calcium ionisé, ce qui conduit à des problèmes d'interprétation, à la fois dans les états hypoprotéinémiques et hyperprotéinémiques. Différentes formules ont été proposées pour calculer la concentration attendue en calcium total, par rapport à une concentration en albumine supposée normale. L'une de ces formules, largement utilisée, est donnée à la figure 12.4, mais ces estimations de la calcémie « corrigée » doivent être interprétées avec précaution, particulièrement lorsque la concentration sanguine en ions hydrogène est anormale. Il s'agit d'un autre exemple de situation où le dosage direct du calcium ionisé peut être utile.

Une cause fréquente d'hyperprotéinémie apparente, et donc d'hypercalcémie, est la stase veineuse au cours du prélèvement sanguin ; celle-ci doit être évitée lorsque l'on veut doser la calcémie. Ainsi, on ne devrait pas utiliser de garrot. Bien que les globulines fixent beaucoup moins le calcium que l'albumine, l'augmentation des γ-globulines chez les patients présentant un myélome peut aussi déterminer une augmentation de la calcémie totale. Dans le myélome, toutefois, l'hypercalcémie est souvent associée à une augmentation de la fraction ionisée, en raison de la sécrétion par les cellules tumorales de substances mobilisant le calcium.

HORMONES DE RÉGULATION DU CALCIUM

La concentration en calcium du LEC est maintenue physiologiquement dans des limites étroites par un système de contrôle impliquant deux hormones : l'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH) et le calcitriol (1,25-dihydroxycholécalciférol). Ces hormones contrôlent également la concentration en phosphate inorganique du LEC. La calcitonine ne joue probablement qu'un rôle mineur dans l'homéostasie calcique.

Parathormone

Cette hormone est un polypeptide de 84 acides aminés ; comme beaucoup d'hormones peptidiques, elle est

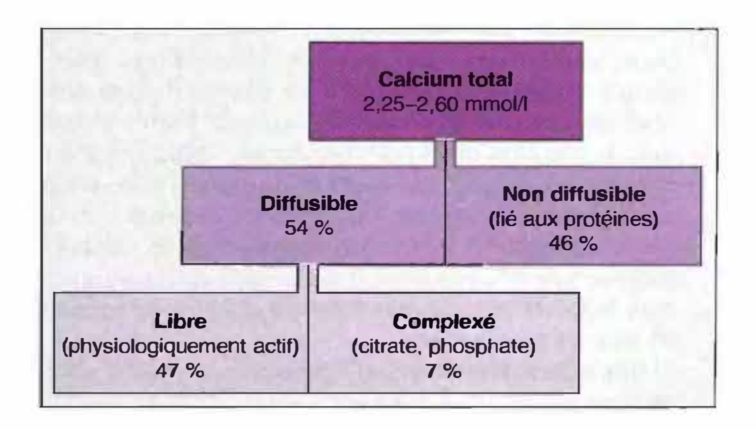


Figure 12.3 Distribution plasmatique du calcium chez l'homme. Environ 80 % de la fraction liée aux protéines sont liés à l'albumine, le reste aux γ-globulines.

Calcul de la calcémie « corrigée »

Si la concentration plasmatique de l'albumine est [alb] g/l
et le calcium total mesuré [Ca] mmol/l
Pour [alb] < 40, calcémie corrigée =
[Ca] + 0,02 × {40 – [alb]} mmol/l
Pour [alb] > 45, calcémie corrigée =
[Ca] – 0,02 × {[alb] – 45} mmol/l
Par exemple : [Ca] = 1,82 mmol/l
[alb] = 28 g/l
Calcémie « corrigée » = 2,06 mmol/l

Figure 12.4 Correction de la concentration en calcium total du plasma en fonction des variations de la concentration d'albumine.

synthétisée sous forme d'un précurseur de plus haut poids moléculaire, la pré-pro-PTH (115 acides aminés). Avant la sécrétion, deux séquences d'acides aminés sont enlevées ; l'excision d'une chaîne de 25 acides aminés produit la pro-PTH, et une séquence supplémentaire de 6 acides aminés est enlevée pour constituer la PTH elle-même. On pense que les séquences « pré- » et « pro- » sont impliquées dans le transport intracellulaire de l'hormone. L'activité biologique de la PTH est localisée à la séquence N-terminale 1-34 de l'hormone. La PTH est sécrétée par les glandes parathyroïdes en réponse à une diminution de la concentration plasmatique en calcium (ionisé). L'hypercalcémie et le calcitriol (voir ci-dessous) inhibent la sécrétion et la synthèse de PTH, respectivement. La PTH agit aussi sur l'os et le rein, et tend ainsi à augmenter la concentration plasmatique du calcium et à diminuer celle du phosphate (figure 12.5).

La PTH mobilise le calcium de l'os ; cette action est biphasique, avec une phase rapide impliquant les cellules existantes (probablement les ostéocytes) et une réponse à plus long terme dépendant de la prolifération des ostéoclastes. Au niveau rénal, la PTH augmente le pourcentage de la fraction filtrée qui est réabsorbé. Toutefois, dans la mesure où l'augmentation de la résorption osseuse entraîne une augmentation de la fraction filtrée, il y a une hypercalciurie, en dépit de l'augmentation de la résorption. Toujours au niveau rénal, la PTH favorise la phosphaturie en diminuant la réabsorption du phosphate filtré et stimule la formation de calcitriol (voir figure 12.7), l'hormone de régulation du calcium qui dérive de la vitamine D.

Malgré l'importance de la PTH dans le contrôle de l'excrétion du phosphate, les modifications de la concentration en phosphate n'affectent pas directement la sécrétion de l'hormone. Une hypomagnésémie modérée stimule la sécrétion de PTH, mais une hypomagnésémie plus sévère la diminue, car la sécrétion de PTH est magnésium-dépendante.

La PTH intacte a une demi-vie sanguine de seulement 3–4 min. Elle est rapidement métabolisée dans le foie et le rein, par clivage de la séquence d'acides aminés 33-37 et aussi d'autres séquences. Il en résulte que différents fragments de l'hormone sont présents dans le sang, à côté de l'hormone intacte ; ceux-ci incluent un fragment N-terminal, qui présente une demi-vie comparable à celle de l'hormone intacte, un fragment C-terminal (demi-vie : 2–3 h) et d'autres fragments (figure 12.6). Les premiers immunodosages de PTH manquaient de spécificité pour les fractions actives ; même la méthode immunométrique la plus utilisée pour la « PTH intacte » est susceptible de détecter une forme inactive, dépourvue seulement de la séquence N-terminale de 6 acides aminés (PTH 7-84), en plus de la forme intacte (1-84) de PTH ; les méthodes qui dosent seulement la PTH 1-84 se répandent et semblent présenter de meilleures performances.

Calcitriol

Cette hormone dérive de la vitamine D par hydroxylations successives au niveau hépatique (25-hydroxylation) et rénal (1α-hydroxylation). L'hydroxylation hépatique n'est pas soumise à un rétrocontrôle négatif, mais l'hydroxylation rénale est étroitement régulée (figure 12.7). Quand l'hydroxylation 1α du 25-hydroxycholécalciférol est inhibée, il y a une augmentation de la 24-hydroxylation. Le produit de cette réaction, le 24,25-dihydroxycholécalciférol, n'a pas de fonction physiologique connue. Ce produit et le calcitriol subissent tous les deux au niveau rénal des réactions métaboliques supplémentaires, qui les convertissent en substances physiologiquement inactives.

Les actions principales du calcitriol sont mentionnées sur la figure 12.7. Au niveau intestinal, il stimule l'absorption du calcium et du phosphate alimentaires ; ce processus implique la synthèse d'une protéine de liaison du calcium (calbindine D) dans les entérocytes. Celle-ci fait partie d'un groupe de protéines de liaison largement distribuées dans les différents tissus de l'organisme. Au niveau osseux, le calcitriol favorise la minéralisation d'une façon essentiellement indirecte, par son rôle dans le maintien des concentrations en calcium et en phosphate du LEC. La liaison du calcitriol aux ostéoblastes augmente la production de phosphatase alcaline et d'une protéine de liaison du calcium, l'ostéocalcine, dont la fonction exacte est méconnue. À fortes concentrations, le calcitriol stimule la résorption osseuse ostéoclastique, ce qui entraîne une libération de calcium et de phosphate dans le LEC. Au niveau rénal, le calcitriol inhibe sa propre synthèse. Il exerce une action stimulatrice modérée sur la réabsorption du calcium, en agissant de concert avec la PTH.

Plusieurs autres tissus ont des récepteurs pour le calcitriol, ce qui suggère l'existence d'autres fonctions en plus

Effets de l'hormone parathyroïdienne

	Organes cibles	Actions	Effets
PTH	Os	Libération rapide de calcium	↑ $[Ca^{+}]$ plasmatique
		↑ Résorption ostéoclastique	
	Reins	↑ Réabsorption du calcium	↑ $[Ca^{+}]$ plasmatique
		↓ Réabsorption du phosphate	↓ [Pi] plasmatique
		↑ 1α-hydroxylation du 25-hydroxycholécalciférol	↑ Absorption intestinale du calcium et du phosphate
		↓ Réabsorption du bicarbonate	Acidose

Figure 12.5 Effets de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Au niveau osseux, la PTH provoque une mobilisation rapide du calcium vers le LEC, médiée par les ostéocytes ; le calcitriol a une action négative sur ce processus. La PTH stimule aussi la résorption osseuse ostéoclastique. Bien que la PTH augmente la réabsorption rénale tubulaire du calcium, la quantité filtrée est extrêmement majorée du fait de l'hypercalcémie, et l'hypercalciurie est classique. L'action phosphaturique de la PTH entraîne une hypophosphatémie, si la fonction rénale est normale.

du rôle dans l'homéostasie calcique. On a montré son influence sur la différenciation cellulaire dans les tissus normaux et tumoraux ; il stimule également la production de plusieurs cytokines, avec un rôle potentiel dans les phénomènes d'immunomodulation.

Calcitonine

Cette hormone polypeptidique, produite par les cellules C de la thyroïde, inhibe expérimentalement l'activité ostéoclastique, et donc la résorption osseuse, mais son rôle physiologique est incertain. Les sujets qui ont subi une thyroïdectomie totale ne développent pas de syndrome clinique correspondant au déficit en calcitonine. D'une façon comparable, l'homéostasie calcique est normale chez les patients présentant un carcinome médullaire de la thyroïde, tumeur sécrétant de grandes quantités de calcitonine. La concentration plasmatique en calcitonine est élevée au cours de la grossesse et de la lactation. Il en est de même pour la concentration en calcitriol, et la calcitonine peut bloquer l'action du calcitriol sur l'os et permettre une augmentation de

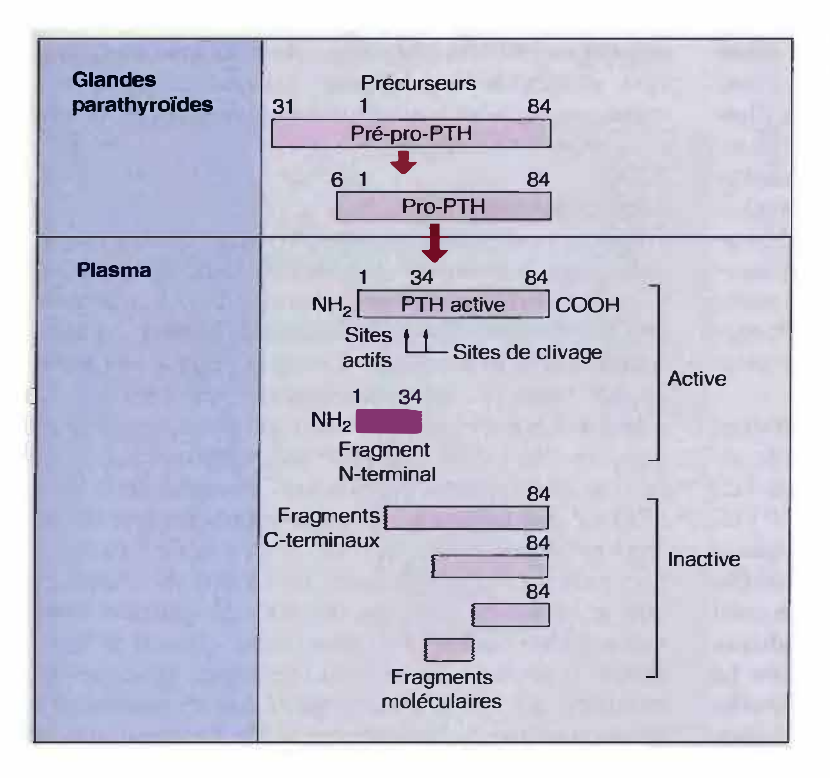


Figure 12.6 Hormone parathyroïdienne : précurseurs et produits de clivage.

Figure 12.7 Calcitriol (1,25-dihydroxycholécalciférol) : actions principales et contrôle de la synthèse rénale. Ces différentes actions déterminent une augmentation des concentrations extracellulaires de calcium et de phosphate. D'autres hormones, dont l'hormone de croissance, la prolactine et les estrogènes, ont un effet stimulant à plus long terme sur la synthèse de calcitriol. (25-OH cholécalciférol : 25-hydroxycholécalciférol).

l'absorption intestinale du calcium, afin de satisfaire l'augmentation des besoins, sans perte de la masse minérale osseuse.

La calcitonine a été mise en évidence au niveau d'autres sites tissulaires, incluant l'intestin et le système nerveux central, où elle peut agir comme un neurotransmetteur. Dans quelques tissus, l'ARNm de la calcitonine est traduit en peptides différents de celle-ci (peptides liés au gène de la calcitonine). La fonction de ces peptides est inconnue.

HOMÉOSTASIE PHOSPHOCALCIQUE

La réponse de l'organisme à une diminution de la calcémie, dans la mesure où celle-ci n'est pas la traduction d'une perturbation primaire de l'homéostasie, est illustrée sur la figure 12.8. L'hypocalcémie stimule la sécrétion de PTH et, par ce moyen, augmente la production de calcitriol. Il y a une augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, et de leur libération à partir de l'os. La PTH a une action phosphaturique, ce qui permet l'excrétion du phosphate en excès, alors que le pourcentage de calcium réabsorbé par le rein augmente, qu'une partie du calcium mobilisé est retenue et que la calcémie tend à revenir à la normale.

Dans l'hypophosphatémie (figure 12.9), la sécrétion de calcitriol est augmentée, contrairement à celle de PTH. Ainsi, toute augmentation de la calcémie sous l'effet du calcitriol devrait inhiber la sécrétion de PTH. L'absorption intestinale du calcium et celle du phosphate sont stimulées. Le calcitriol a beaucoup moins d'effet que la PTH sur la réabsorption rénale du calcium, et il en résulte qu'en l'absence de PTH, l'excès de calcium absorbé au niveau intestinal est éliminé dans l'urine. Le bénéfice net est le retour à la normale de la concentration en phosphate, indépendamment de celle du calcium.

PATHOLOGIES DU MÉTABOLISME DU CALCIUM, DU PHOSPHATE ET DU MAGNÉSIUM

Hypercalcémie

Les causes d'hypercalcémie sont énumérées à la figure 12.10. Deux grands contextes cliniques représentent jusqu'à 90 % des cas : l'hyperparathyroïdie primaire et la pathologie tumorale. L'hypercalcémie peut être découverte lors de l'exploration d'une maladie dont elle est notoirement une complication potentielle, ou lors de l'exploration de signes cliniques évocateurs d'hypercalcémie (figure 12.10). Toutefois, l'hypercalcémie est souvent silencieuse sur le plan clinique et découverte incidemment à la faveur d'un dosage de calcium au sein d'un bilan biochimique.

Pathologie tumorale

C'est une cause très fréquente d'hypercalcémie, en particulier chez les patients hospitalisés. Il peut y avoir ou non une évidence de métastases osseuses. Les patients présentant une hypercalcémie associée à une pathologie tumorale sont habituellement symptomatiques, en raison de la tumeur, de l'hypercalcémie ou bien des deux. La question des hypercalcémies non métastatiques est abordée page 306 ; dans la plupart des tumeurs solides, elle est due à la sécrétion d'un peptide analogue de la PTH (PTHrP) par la tumeur. Ce peptide présente une homologie de séquence avec la PTH au niveau de l'extrémité N-terminale. Il agit comme un facteur de croissance chez le fœtus mais n'est pas décelable en quantités significatives chez l'adulte, sauf dans le sein au cours de la lactation. Il est sécrété dans le lait maternel, sans que l'on connaisse son rôle physiologique. Chez les patients présentant des métastases osseuses, il n'y a souvent aucune

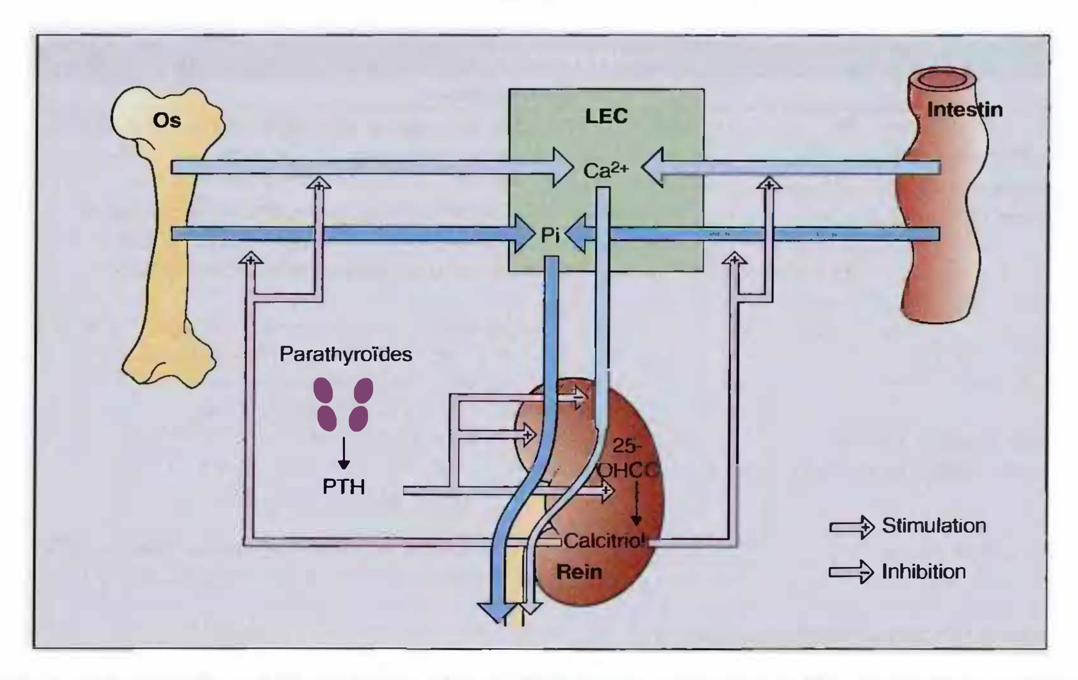


Figure 12.8 Réponses homéostatiques à l'hypocalcémie. L'hypocalcémie stimule la libération de PTH, qui stimule à son tour la synthèse de calcitriol. Ces hormones agissent de concert pour restaurer une calcémie normale, indépendamment de la concentration en phosphate (25-OHCC : 25-hydroxycholécalciférol).

relation entre l'étendue des métastases et la sévérité de l'hypercalcémie, ce qui suggère que des facteurs humoraux sont peut-être impliqués dans la pathogenèse de l'hypercalcémie au cours des pathologies malignes, qu'il y ait ou non des métastases osseuses. Les autres facteurs humoraux qui ont été impliqués sont les *transforming growth factors* (TGF), les prostaglandines et, en particulier dans les hémopathies malignes, des cytokines activant les ostéoclastes (voir cas clinique 13.1).

Hyperparathyroïdie primaire

La prévalence de cette affection est de l'ordre de 1 cas pour 1000. Elle survient à tout âge et affecte indifféremment l'homme et la femme, mais elle est plus fréquente

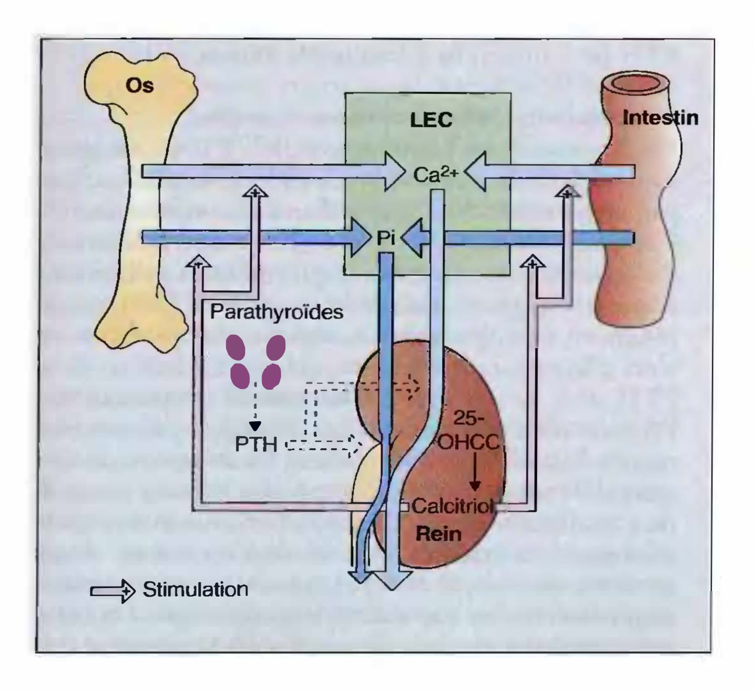


Figure 12.9 Réponses homéostatiques à l'hypophosphatémie. En l'absence de PTH (dont la sécrétion n'est pas affectée par le phosphate), l'augmentation de la production de calcitriol due à la stimulation de la 1α-hydroxylase tend à augmenter la concentration plasmatique de phosphate, indépendamment de celle de calcium.

Hypercalcémie	
Étiologies	**Signes cliniques**
Fréquentes	
Pathologie maligne, avec ou sans métastases osseuses	Faiblesse générale, fatigabilité, lassitude, perte de poids et faiblesse musculaire
Hyperparathyroïdie primaire	Perturbations mentales (difficultés de concentration, somnolence, troubles de la personnalité, coma)
	Anorexie, nausées, vomissements et constipation
Moins fréquentes	
Thyrotoxicose	Douleurs abdominales (rarement ulcère gastrique et pancréatite)
Intoxication par la vitamine D	Polyurie, déshydratation et insuffisance rénale
Diurétiques thiazidiques	Calculs rénaux et néphrocalcinose (surtout
Sarcoïdose	associés à l'hyperparathyroïdie primaire)
Hypercalcémie hypocalciurique familiale	Raccourcissement des intervalles QT à l'ECG
Transplantation rénale (hyperparathyroïdie tertiaire)	Troubles du rythme cardiaque et hypertension
	Calcifications cornéenne et vasculaire
Rares	
Syndrome des buveurs de lait	Présence possible des signes de la cause sous-jacente comme les
Traitement par le lithium	douleurs osseuses dans les pathologies malignes et l'hyperparathyroïdie
Tuberculose	
Immobilisation (notamment dans la maladie de Paget)	
Insuffisance surrénalienne aiguë	
Hypercalcémie idiopathique de l'enfance	
Phase diurétique de l'insuffisance rénale aiguë	

Figure 12.10 Étiologies et signes cliniques de l'hypercalcémie. L'hypercalcémie modérée est souvent asymptomatique.

chez la femme en période postménopausique. Elle est due généralement à un adénome parathyroïdien, moins fréquemment à une hyperplasie diffuse des deux glandes, et rarement à un carcinome parathyroïdien. Les adénomes peuvent être multiples et l'affection est parfois familiale ; il peut s'agir de l'une des manifestations des néoplasies endocriniennes multiples.

Le traitement définitif de l'hyperparathyroïdie est la chirurgie. Les patients présentant une hypercalcémie modérée (< 3,00 mmol/l), asymptomatiques, peuvent rester en bonne santé pendant des années, sans opération, mais ils ont un risque d'ostéoporose et d'insuffisance rénale plus important, et doivent être contrôlés régulièrement. On doit maintenir une prise hydrique importante afin d'éviter la formation de calculs rénaux. La chirurgie est recommandée, même chez un patient asymptomatique, si la calcémie dépasse 3,00 mmol/l, s'il y a une hypercalciurie marquée (voir cas clinique 12.1), des complications (par exemple calculs, ostéoporose ou insuffisance rénale) et chez les patients de moins de 50 ans. Les adénomes parathyroïdiens sont généralement petits et rarement palpables. Les techniques d'imagerie peuvent contribuer à localiser la tumeur avant l'opération, mais sont classiquement réservées aux patients qui ont eu d'autres opérations de cette sphère, avec perturbations possibles des repères anatomiques. La scintigraphie au ^{99m}Tc est la méthode la plus utilisée. Le cathétérisme sélectif des veines du cou avec dosage de la PTH peut aussi aider à localiser la tumeur.

Hyperparathyroïdies secondaire et tertiaire

Les concentrations plasmatiques de la PTH sont également élevées chez de nombreux patients souffrant d'une pathologie rénale chronique et d'un déficit en vitamine D. Ces deux affections sont associées à une diminution de la synthèse du calcitriol, ce qui entraîne une hypocalcémie, et l'augmentation de la sécrétion de PTH qui en résulte est une réponse physiologique adaptée. On parle alors d'hyperparathyroïdie secondaire. L'élévation de la PTH peut ne pas suffire à normaliser la calcémie. En l'absence d'un taux suffisant de calcitriol, il y a une résistance à l'action de la PTH sur l'os (mobilisation du calcium). De temps en temps, les patients en stade terminal de l'insuffisance rénale chronique deviennent hypercalcémiques, en relation avec le développement d'une sécrétion autonome de PTH, résultant vraisemblablement du stimulus hypocalcémique chronique. De telles hypercalcémies peuvent survenir pour la première fois

Cas clinique 12.1

Une femme âgée de 51 ans est explorée après deux épisodes de colique néphrétique, pour lesquels la radiologie a montré l'implication de calculs contenant du calcium. Elle se plaint aussi de constipation, en dépit d'un transit intestinal jusque-là normal, mais se porte sinon globalement bien. L'examen clinique est sans particularité.

Bilan

Sérum :	Calcium	2,95 mmol/l
	Phosphate	0,70 mmol/l
	CO_2 total	19 mmol/l
	PTH (hormone intacte)	150 ng/l (intervalle de référence 10–65 ng/l)
Radiographies osseuses		Normales
Urée, albumine et phosphatase alcaline sériques		Toutes normales

Commentaires

L'hyperparathyroïdie peut se traduire de différentes façons (voir figure 12.10), notamment par des coliques néphrétiques (reins, uretères) causées par des calculs qui sont eux-mêmes le résultat de l'hypercalciurie. Seuls 10 % des patients environ ont des manifestations cliniques initiales de pathologie osseuse, malgré une traduction biochimique et radiologique dans plus de 20 % des cas. Beaucoup de patients sont paucisymptomatiques et sont dépistés grâce au bilan biochimique. En fait, l'hyperparathyroïdie est de loin la cause la plus fréquente d'hypercalcémie asymptomatique.

La calcémie est presque toujours augmentée. Il peut y avoir cependant des exceptions, notamment en cas de pathologie rénale concomitante, de déficit en vitamine D ou d'hypothyroïdie ; de temps en temps, le calcium s'élève de façon transitoire. L'action phosphaturique de la PTH provoque généralement une hypophosphatémie, mais ce n'est pas systématique : la phosphatémie peut être normale ou augmentée, en particulier en cas d'atteinte rénale. L'activité phosphatase alcaline plasmatique est augmentée dans seulement 20–30 % des cas. L'hypercalciurie est le reflet de l'hypercalcémie, mais n'a pas de valeur diagnostique particulière. Toutefois, une excrétion supérieure à 9 mmol/24 h est un facteur de risque de lithiase et doit orienter vers une prise en charge chirurgicale, même chez un patient asymptomatique. Une excrétion urinaire calcique abaissée chez un patient hypercalcémique est évocatrice de l'hypercalcémie hypocalciurique familiale (voir p. 218).

La concentration plasmatique de la PTH est généralement élevée mais peut être subnormale. Les dosages de PTH doivent être interprétés en fonction de la calcémie. Si celle-ci est élevée en relation avec un mécanisme qui n'implique pas la PTH, l'activité parathyroïdienne doit être supprimée. Bien que la sécrétion de PTH ne soit pas totalement abolie dans ces circonstances, l'hormone est indétectable dans le plasma ou présente à très basse concentration.

chez les transplantés rénaux, qui retrouvent un métabolisme de la vitamine D normal. On parle dans ce cas d'hyperparathyroïdie tertiaire.

La parathormone est, en partie, métabolisée et excrétée par le rein. L'augmentation des concentrations plasmatiques de la PTH au cours de l'insuffisance rénale reflète l'altération de ces mécanismes, aussi bien que l'augmentation de la sécrétion. On retrouve en fait essentiellement des fragments C-terminaux, qui n'ont pas d'action significative dans l'homéostasie calcique. Le dosage de la PTH est essentiel dans le suivi des patients présentant une insuffisance rénale chronique.

Autres causes d'hypercalcémie

La pathologie tumorale et l'hyperparathyroïdie sont les causes principales d'hypercalcémie, mais d'autres étiologies sont possibles. Bien que les hormones thyroïdiennes n'aient aucun rôle spécifique dans l'homéostasie calcique, on retrouve parfois une hypercalcémie chez les patients présentant un syndrome de thyrotoxicose, en relation avec l'augmentation de l'activité ostéoclastique qui peut exister dans cette affection. La survenue d'un syndrome de thyrotoxicose peut déterminer une hypercalcémie symptomatique chez un patient présentant une hyperparathyroïdie modérée, subclinique. La thyrotoxicose peut aussi générer l'ostéoporose (voir p. 265).

Une prise excessive de vitamine D est rarement en elle-même une cause d'hypercalcémie, mais les dérivés 1-hydroxylés (calcitriol, α-calcidiol) sont extrêmement puissants et peuvent entraîner une hypercalcémie. On doit suivre régulièrement la calcémie des patients traités par ces agents.

Dans le syndrome des buveurs de lait, l'hypercalcémie est associée à l'ingestion de lait et d'antiacides, pour le contrôle des symptômes dyspeptiques. La prise de substances alcalines est importante dans la physiopathologie de l'hypercalcémie : elle augmente la réabsorption rénale du calcium filtré, selon un mécanisme inconnu. Bien que rare, ce syndrome devient un peu plus fréquent depuis le développement de médicaments inhibant la sécrétion gastrique acide dans le traitement et la prévention des ulcères. Il faut aussi rappeler que les dyspepsies elles-mêmes sont un signe d'hyperparathyroïdie, puisque le calcium stimule la libération de gastrine. De temps en

Cas clinique 12.2

Un homme de 38 ans développe un syndrome polyurique avec soif intense au cours de ses vacances en Espagne. Il n'a aucun autre symptôme. À son retour, il consulte son médecin de famille. On pratique un dépistage urinaire et la glycosurie est négative. Un prélèvement sanguin est réalisé en vue d'un bilan biochimique.

Bilan

Sérum :	Calcium	3,24 mmol/l
	Phosphate	1,20 mmol/l
	Phosphatase alcaline	90 U/l
	Urée	10,0 mmol/l
	Créatinine	150 µmol/l

Le patient, non fumeur, est admis à l'hôpital pour explorations complémentaires. Il n'a pas d'antécédents particuliers, hormis des douleurs articulaires et une éruption douloureuse aux jambes plusieurs mois auparavant, ayant guéri spontanément. Les clichés thoraciques sont globalement normaux, à l'exception de quelques ombres au niveau hilaire. Aucune anomalie osseuse n'est mise en évidence à la radiographie du squelette. Il est modérément déshydraté et on lui pose une perfusion saline intraveineuse. Malgré une bonne diurèse, la calcémie reste élevée. On lui administre alors de l'hydrocortisone, 40 mg 3 fois par jour, et une semaine après, la calcémie est à 2,80 mmol/l. Le résultat du dosage sanguin de PTH, réalisé à l'admission, est alors disponible : la PTH est indétectable.

Commentaires

Le patient présente une hypercalcémie aiguë, symptomatique. Le diagnostic pourrait être celui d'une hyperparathyroïdie, d'une pathologie maligne occulte, ou de tout autre affection. En considérant le degré d'atteinte rénale, modéré, l'observation d'une phosphatémie normale n'est pas contributive. La PTH est indécelable, ce qui suppose la suppression de l'activité des parathyroïdes par l'hypercalcémie, plutôt qu'une sécrétion autonome de PTH, et la réponse importante à l'hydrocortisone va également contre le diagnostic d'hyperparathyroïdie. L'hypercalcémie des pathologies malignes répond de façon inconstante aux corticoïdes. La clé du diagnostic est donnée par la radiographie pulmonaire et l'histoire du patient, qui suggèrent une sarcoïdose. Dans cette situation, l'hypercalcémie est généralement sensible aux corticoïdes, et souvent plus sévère en été, en raison de l'augmentation de la synthèse de la vitamine D par action des rayons ultraviolets sur la peau. Le diagnostic de sarcoïdose a été confirmé par la suite par l'élévation de l'activité de l'enzyme de conversion dans le sérum.

temps, les patients présentant des adénomes parathyroïdiens ont également des tumeurs sécrétant de la gastrine (néoplasie endocrinienne multiple de type 1).

Les diurétiques thiazidiques entraînent parfois une hypercalcémie modérée, par une action sur l'excrétion rénale du calcium. La lithothérapie au long cours peut entraîner une augmentation de la sécrétion de PTH, et générer occasionnellement une hypercalcémie. Environ 10 % des patients présentant une sarcoïdose développent une hypercalcémie, résultant de l'hydroxylation en position 1 du 25-hydroxycholécalciférol par les macrophages dans les granulomes sarcoïdes. L'hypercalcémie peut aussi compliquer d'autres affections granulomateuses (par exemple la tuberculose) pour des raisons similaires. L'hypercalcémie survient rarement dans l'insuffisance surrénalienne aiguë, et elle est peut-être liée à la chute brutale de la concentration en cortisol.

Au cours d'une période d'immobilisation, il y a une diminution de la formation osseuse, et la résorption continue (un des aspects du *turn-over* osseux normal) entraîne une hypercalciurie. L'hypercalcémie est généralement retrouvée seulement chez les patients immobilisés pour lesquels il y a d'entrée un *turn-over* osseux accéléré, par exemple lors de la puberté ou dans la maladie de Paget.

L'hypercalcémie hypocalciurique familiale est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante. Elle résulte d'une mutation génétique du récepteur de calcium, qui conduit à une diminution de la sensibilité des parathyroïdes au calcium circulant. Une hypercalcémie chronique se développe dès l'enfance, sans généralement de traduction clinique. Une hypophosphatémie est parfois associée ; les concentrations de PTH sont classiquement normales ou modérément élevées. Le diagnostic est parfois posé tardivement, devant la persistance de l'hypercalcémie après parathyroïdectomie, mais on peut le suspecter devant le contraste entre la faible excrétion urinaire de calcium et l'hypercalcémie (le rapport de la clairance du calcium à la clairance de la créatinine est typiquement inférieur à 0,01 ; dans l'hyperparathyroïdie primaire, il est habituellement supérieur à 0,02), ou par la présence d'une hypercalcémie chez un enfant de la même famille.

L'origine de l'hypercalcémie idiopathique de l'enfance est inconnue. Elle est associée à un aspect physique fluet caractéristique et à une sténose aortique sus-valvulaire (syndrome de Williams). L'hypercalcémie est habituellement résolutive vers l'âge de 4 ans.

Exploration

La démarche d'exploration d'une hypercalcémie dépend de la symptomatologie clinique associée. Chez les patients hospitalisés, le contexte tumoral est plus fré-

quent que l'hyperparathyroïdie ; on trouve la situation inverse chez les patients asymptomatiques présentant une hypercalcémie. Chez tout patient, il peut y avoir des signes caractéristiques de l'affection causale. La concentration plasmatique en phosphate a une valeur diagnostique limitée : bien qu'abaissée dans la plupart des cas non compliqués d'hyperparathyroïdie primaire, elle peut être également diminuée dans les hypercalcémies en relation avec une pathologie tumorale, ou bien être augmentée dans les deux cas s'il y a une insuffisance rénale associée. L'activité phosphatase alcaline plasmatique peut être élevée dans les deux contextes, mais plus fréquemment dans celui des pathologies tumorales.

La radiologie permet parfois de mettre en évidence l'aspect caractéristique de résorption osseuse subpériostale et les kystes osseux de l'hyperparathyroïdie, mais ceux-ci sont seulement présents dans une minorité de cas. La radiographie permet souvent, mais pas toujours, de révéler une tumeur pulmonaire primaire et des métastases osseuses, mais elle est beaucoup moins performante dans les autres types de tumeurs.

Le dosage de la PTH, par une méthode détectant l'hormone intacte, est essentiel. Même s'il n'y a pas d'évidence de pathologie tumorale ou d'autres causes d'hypercalcémie, l'hyperparathyroïdie est suffisamment fréquente pour être envisagée comme une étiologie possible ou un élément associé. La mesure de l'excrétion urinaire de calcium n'a pas de valeur diagnostique, sauf dans le contexte d'hypercalcémie hypocalciurique familiale.

Après avoir exclu une hyperparathyroïdie ou une pathologie tumorale, le questionnaire thérapeutique et la recherche d'autres signes associés à l'hypercalcémie peuvent orienter utilement les explorations complémentaires.

Prise en charge

Quand cela est possible, il faut traiter la cause sous-jacente, mais l'hypercalcémie en elle-même peut nécessiter un traitement à court terme. Les patients déshydratés doivent être réhydratés avec des perfusions salées. Ensuite, on peut installer une perfusion intraveineuse de biphosphonate pour abaisser le calcium. Le furosémide est parfois recommandé (il inhibe la réabsorption rénale du calcium) mais il peut aggraver la déshydratation. Si l'hypercalcémie ne répond pas au biphosphonate, la calcitonine ou des doses élevées de corticostéroïdes peuvent être efficaces. Les perfusions intraveineuses de phosphate de sodium étaient recommandées autrefois,

Hypocalcémie	
Étiologies	**Signes cliniques**
Artéfactuelle (prélèvement sanguin dans un tube EDTA)	Troubles du comportement et état de stupeur
	Engourdissement et paresthésies
Associée à une concentration en PTH basse	Crampes et spasmes musculaires (tétanie)
Hypoparathyroïdie	Laryngite striduleuse
Hypomagnésémie	Convulsions
Syndrome de l'os avide (voir p. 220)	Cataracte (hypocalcémie chronique)
Hypocalcémie néonatale	Calcification des ganglions basaux (hypocalcémie chronique)
	Papillœdème
Associée à une concentration en PTH élevée	Signe de Trousseau positif
Déficit en vitamine D :	Signe de Chvostek positif
Alimentaire	Allongement de l'intervalle QT à l'ECG
Malabsorption	
Exposition insuffisante aux UV	
Altération du métabolisme de la vitamine D :	
Insuffisance rénale	
Traitement anticonvulsivant	
Déficit en 1α-hydroxylase	
Pseudohypoparathyroïdie	
Pancréatite aiguë	
Prise importante de phosphate (rare)	
Transfusion massive avec un sang citraté	
Rhabdomyolyse aiguë	

Figure 12.11 Étiologies et signes cliniques de l'hypocalcémie. Le signe de Chvostek (contraction des muscles faciaux en réponse à la percussion du nerf facial) et le signe de Trousseau (le maintien du brassard au niveau du bras, 20 mmHg au-dessus de la tension systolique pendant 3 min, provoque un spasme avec extension des métacarpophalangiennes) peuvent être positifs avant les autres manifestations (tétanie latente). Chez les patients présentant un déficit en vitamine D, les signes complémentaires comprennent des myopathies et des douleurs osseuses.

mais sont potentiellement très dangereuses, particulièrement chez les patients insuffisants rénaux, car elles peuvent entraîner des calcifications métastatiques étendues. Si l'hypercalcémie résiste au traitement, une dialyse est parfois nécessaire ou, exceptionnellement, une parathyroïdectomie d'urgence.

Hypocalcémie

Les causes d'hypocalcémie sont énumérées sur la figure 12.11. Un déficit ou une altération du métabolisme de la vitamine D, l'insuffisance rénale, l'hypoparathyroïdie et l'hypomagnésémie représentent la majorité des cas. Il est important de toujours interpréter une baisse de la calcémie en relation avec la concentration plasmatique d'albumine. Les signes cliniques sont en relation avec l'augmentation de l'activité neuromusculaire (figure 12.11). Une hypocalcémie modérée peut être asymptomatique ; dans les cas sévères, le pronostic vital peut être mis en jeu.

Déficit en vitamine D

Les causes de cette affection, qui conduit à l'ostéomalacie chez l'adulte et au rachitisme chez l'enfant, sont abordées au chapitre 15. Le déficit peut être dû à un défaut de synthèse endogène, à une carence alimentaire ou à une malabsorption. Quelle que soit la cause, la conséquence est une diminution de la quantité de 25-hydroxycholécalciférol disponible pour la synthèse de calcitriol, conduisant à une diminution de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate (voir cas clinique 6.3). Bien que la 1α-hydroxylation du 25-hydroxycholécalciférol soit stimulée par l'hypocalcémie, en présence d'un déficit sévère en vitamine D, le manque de substrat empêche une formation suffisante de calcitriol.

Le déficit en vitamine D est une cause d'hyperparathyroïdie secondaire. Cette situation entraîne dans un deuxième temps un abaissement de la concentration plasmatique en phosphate, et les patients présentant un déficit en vitamine D ont généralement une hypocalcémie, une hypophosphatémie et une élévation de l'activité phosphatase alcaline plasmatique. Le taux plasmatique de 25-hydroxycholécalciférol est bas.

Altération du métabolisme de la vitamine D

La formation du calcitriol implique l'hydroxylation successive de la vitamine D au niveau hépatique et rénal. La pathologie rénale est une étiologie d'hypocalcémie, comme nous l'envisagerons au paragraphe suivant.

L'hypocalcémie et les maladies osseuses surviennent occasionnellement chez les patients épileptiques traités par phénobarbital ou phénytoïne. Ces deux médicaments sont des inducteurs des enzymes d'hydroxylation microsomales hépatiques, et on pense qu'ils affectent le métabolisme de la vitamine D au niveau du foie. Ils agissent aussi probablement en inhibant directement l'absorption intestinale du calcium. Dans certaines formes de maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose biliaire primitive, une hypocalcémie et une pathologie métabolique osseuse avec quelques signes d'ostéomalacie se développent. Les mécanismes possibles incluent une malabsorption de la vitamine D, une diminution de la 25-hydroxylation et une diminution de la synthèse de la protéine porteuse de la vitamine D.

Les affections héréditaires du métabolisme de la vitamine D sont abordées page 77.

Pathologie rénale

L'hypocalcémie est fréquente chez les patients au stade terminal d'une pathologie rénale (voir cas clinique 4.3) mais elle est rarement symptomatique. Elle est souvent associée à une maladie métabolique osseuse complexe appelée ostéodystrophie rénale. Celle-ci est abordée au chapitre 4.

Hypoparathyroïdie

L'hypoparathyroïdie peut être d'origine congénitale ou acquise. Les causes acquises sont énumérées dans la figure 12.12. La forme congénitale peut être associée à une aplasie thymique et à un déficit immunitaire, le syndrome de DiGeorge.

La pseudohypoparathyroïdie ressemble de prime abord à l'hypoparathyroïdie, mais les concentrations plasmatiques de la PTH sont élevées. Il en existe deux formes ; les deux sont des maladies héréditaires. Les effets de la PTH sont médiés par la formation de 3,5-AMP cyclique. Dans le type 1, l'activation de l'adényl-cyclase est défectueuse et il n'y a pas de formation d'AMP cyclique en réponse à la liaison de la PTH à son récepteur. Dans le type 2, il y a une formation d'AMP cyclique, mais qui n'entraîne aucune réponse ultérieure. Les deux types peuvent être différenciés par le dosage urinaire de l'AMP cyclique après administration de PTH. Chez les individus normaux et les patients présentant une pseudohypoparathyroïdie de type 2, on observe une augmentation ; dans le type 1, il n'y en a pas. Les patients présentant une pseudohypoparathyroïdie de type 1 ont des anomalies caractéristiques du squelette, avec un faciès lunaire, une petite taille, une bradymétacarpie (4e et 5e métacarpes)–métatarsie et une tendance à la formation d'exostoses. Les patients ont parfois des difficultés d'apprentissage. Dans l'autre forme, on retrouve des anomalies osseuses similaires mais la calcémie est normale. Toutes ces affections sont rares.

Syndrome de l'os avide

Ce terme est utilisé pour décrire l'hypocalcémie (souvent sévère et symptomatique) qui peut être secondaire aux

traitements des affections dans lesquelles une hypercalcémie est la conséquence d'une augmentation de la résorption osseuse. On rencontre en particulier ce cas de figure dans la prise en charge chirurgicale de l'hyperparathyroïdie primaire et de la thyrotoxicose. La suppression du facteur stimulant la résorption osseuse entraîne une captation rapide du calcium par l'os, conduisant à l'hypocalcémie. Dans les situations d'adénomes parathyroïdiens et de thyrotoxicoses hypercalcémiques, la suppression continue de la production normale de PTH peut contribuer à l'hypocalcémie. On peut anticiper la survenue d'un syndrome de l'os avide, et le prévenir par une administration suffisante de vitamine D et de calcium en périodes pré- et postopératoires ; c'est aussi le traitement à appliquer si le syndrome apparaît.

Déficit en magnésium

Dans la mesure où le magnésium est nécessaire à la sécrétion de PTH et à son action au niveau des tissus cibles, le déficit en magnésium peut entraîner une hypocalcémie et rendre les patients insensibles au traitement de l'hypocalcémie par la vitamine D ou le calcium, ou bien les deux.

Pancréatite

L'étiologie de l'hypocalcémie dans la pancréatite aiguë est abordée au chapitre 6.

Prise en charge

Les patients présentant une hypocalcémie symptomatique sont habituellement traités par gluconate de calcium en intraveineux, du moins jusqu'à ce que les symptômes soient contrôlés. Tout déficit en magnésium coexistant doit être aussi corrigé. Une hypocalcémie persistante est classiquement traitée par supplémentation calcique, vitamine D (ou ses dérivés hydroxylés) ou les deux, selon la cause.

Étiologies des hypoparathyroïdies
Congénitales
(Association possible à un déficit immunitaire)
Acquises
Idiopathique
Auto-immune (association possible à d'autres pathologies endocriniennes spécifiques)
Chirurgie (thyroïdectomie)
Hémochromatose
Pathologies d'infiltration

Figure 12.12 Étiologies des hypoparathyroïdies.

Cas clinique 12.3

Une femme âgée de 56 ans est hospitalisée pour une opération de la cataracte, en bonne santé en dehors de son problème de vue. Elle a subi une thyroïdectomie pour un goitre multinodulaire 20 ans auparavant. On réalise un bilan préopératoire de routine.

Bilan

Sérum :	Calcium	1,60 mmol/l
	Phosphate	2,53 mmol/l
	Albumine	44 g/l
	Phosphatase alcaline	76 U/l

Commentaires

L'association d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphatémie et d'une activité phosphatase alcaline normale est caractéristique de l'hypoparathyroïdie, probablement due, dans ce cas, à l'ablation par inadvertance des glandes parathyroïdes. Il n'est pas rare que des patients présentant une hypocalcémie chronique soient asymptomatiques. Dans ce cas, les signes de Chvostek et de Trousseau (voir figure 12.11) sont positifs. La cataracte est une complication connue de l'hypoparathyroïdie, sans doute à cause de la concentration élevée en phosphate qui entraîne une précipitation du phosphate de calcium au niveau du cristallin.

Hyperphosphatémie

La cause la plus fréquente d'hyperphosphatémie est de loin l'insuffisance rénale ; les autres étiologies sont énumérées sur la figure 12.13. L'hyperphosphatémie est un risque chez les enfants nourris au lait de vache pur mais, chez l'adulte, l'apport excessif est une cause peu fréquente qui survient seulement en cas d'administration intraveineuse de phosphate, par exemple lors de la nutrition parentérale. L'accélération du catabolisme tissulaire, par exemple dans le traitement des pathologies malignes (en particulier les hémopathies malignes), peut entraîner une hyperphosphatémie. Le catabolisme tissulaire en est aussi la cause dans l'acidocétose diabétique, bien qu'il y ait aussi souvent chez ces patients une insuffisance rénale associée.

L'hyperphosphatémie est importante sur le plan clinique parce qu'elle détermine une inhibition de la 1-hydroxylation du 25-hydroxycholécalciférol dans les reins ; le phosphate peut aussi se combiner au calcium, entraînant des dépôts calciques métastatiques dans les tissus et une hypocalcémie.

Étiologies des hyperphosphatémies
Insuffisance rénale
Hypoparathyroïdie
Pseudohypoparathyroïdie
Acromégalie
Administration ou prise excessive de phosphate
Intoxication par la vitamine D
États cataboliques, par exemple syndrome de lyse tumorale

Figure 12.13 Étiologies des hyperphosphatémies. Il peut s'agir d'un artéfact in vitro quand il y a un retard dans la centrifugation du prélèvement avant l'analyse.

Étiologies des hypophosphatémies
Déficit en vitamine D
Hyperparathyroïdie primaire
Nutrition entérale/parentérale avec posologie en phosphate inadaptée (particulièrement chez les patients dénutris) ; glucose intraveineux
Acidocétose diabétique (phase de récupération)
Sevrage alcoolique
Pathologie rénale tubulaire
Agents complexant le phosphate, comme les sels de magnésium et d'aluminium (rare)
Alcalose ventilatoire

Figure 12.14 Étiologies des hypophosphatémies.

Prise en charge

La prise en charge doit être orientée vers la cause sous-jacente mais, en pratique, le traitement le plus efficace est l'administration orale de calcium ou de sels d'aluminium, afin de complexer le phosphate dans le tube digestif et de limiter son absorption.

Hypophosphatémie

C'est un résultat biochimique rare. Lorsqu'elle est modérée, son impact est certainement faible, mais l'hypophosphatémie sévère (< 0,3 mmol/l) peut avoir de graves conséquences sur les fonctions cellulaires, notamment des cellules musculaires (entraînant faiblesse musculaire ou même rhabdomyolyse), des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes, en limitant la formation de substrats phosphorylés essentiels comme l'adénosine triphosphate (ATP) et le 2,3-bisphosphoglycérate (2,3-BPG). L'hypophosphatémie chronique est une cause de rachitisme et d'ostéomalacie.

L'hypophosphatémie peut être due à une diminution de l'absorption intestinale, une augmentation de l'excrétion rénale ou une redistribution. Les étiologies spécifiques sont données sur la figure 12.14. Bien que l'hyperphosphatémie soit classique dans l'acidocétose diabétique, l'hypophosphatémie peut se voir pendant la phase de récupération, lorsqu'il y a une augmentation de la captation de phosphate par les tissus déplétés. C'est aussi le mécanisme de l'hypophosphatémie survenant chez les patients dénutris à qui l'on prescrit un apport nutritionnel hautement calorique, par voie entérale ou parentérale (voir cas clinique 20.3). L'hypophosphatémie est fréquente au cours du sevrage alcoolique, avec une origine multifactorielle. Les causes incluent la diminution d'apport, l'alcalose et la renutrition. L'alcalose ventilatoire peut entraîner une hypophosphatémie en stimulant la phosphofructokinase et la formation d'intermédiaires phosphorylés de la glycolyse.

Prise en charge

On peut anticiper et prévenir l'hypophosphatémie dans les situations où elle est susceptible de s'installer. Elle est traitée par administration de phosphate, par voie entérale ou parentérale selon les cas, mais on ne doit pas donner de phosphate en intraveineux à un patient hypercalcémique ou oligurique.

Magnésium

En termes quantitatifs, le magnésium est le 4[e] cation de l'organisme. Un organisme humain adulte en contient approximativement 1000 mmoles, dont à peu près la moitié se trouve au niveau osseux et le reste distribué à part égale entre les muscles et les autres tissus mous. On trouve seulement 11 à 17 mmoles dans le LEC, la concentration plasmatique allant de 0,8 à 1,2 mmol/l. L'apport alimentaire quotidien normal (10–12 mmoles) est plus grand que la quantité nécessaire au maintien de l'homéostasie du magnésium (environ 8 mmol/24 h) et l'excès est éliminé par les reins.

L'excrétion urinaire du magnésium augmente avec l'expansion du LEC, l'hypercalcémie et l'hypermagnésémie, et diminue dans les situations inverses. Il n'y a pas de mécanisme spécifique de maintien de l'homéostasie du magnésium. Différentes hormones, dont la PTH et l'aldostérone, ont une incidence sur le métabolisme rénal du magnésium ; les effets de l'aldostérone sont probablement secondaires aux modifications de volume du LEC, mais la PTH, qui augmente la réabsorption tubulaire du magnésium filtré, semble agir directement.

Le magnésium est le cofacteur d'environ 300 enzymes, comprenant des enzymes impliquées dans la synthèse des protéines, la glycolyse et le transport transmembranaire des ions. Le complexe magnésium–ATP est le substrat de nombreuses enzymes ATP-dépendantes. Le magnésium est important pour le maintien de la structure des ribosomes, des acides nucléiques et de

diverses protéines. Il interagit avec le calcium de différentes façons et affecte la perméabilité des membranes excitables et leurs propriétés électriques, de sorte qu'une déplétion du magnésium extracellulaire entraîne une hyperexcitabilité.

Hypermagnésémie

Les hypermagnésémies significatives sont rares. La conduction cardiaque est affectée à des concentrations de l'ordre de 2,5–5,0 mmol/l ; les concentrations très élevées (> 7,5 mmol/l) provoquent une paralysie respiratoire et un arrêt cardiaque. On peut rencontrer de temps en temps ces formes extrêmes d'hypermagnésémie dans l'insuffisance rénale.

Le calcium intraveineux peut être une solution à court terme contre les effets secondaires de l'hypermagnésémie, mais dans un contexte d'insuffisance rénale, la dialyse est parfois nécessaire.

Hypomagnésémie

L'hypomagnésémie traduit presque toujours un déficit en magnésium. Les études cliniques ont montré qu'on pouvait la retrouver chez 10 % des patients hospitalisés ; elle est plus fréquente que l'hypermagnésémie. Les causes et les signes cliniques sont résumés sur la figure 12.15. L'hypocalcémie, due à une diminution de la sécrétion de PTH, est une conséquence clinique importante de l'hypomagnésémie (voir cas clinique 12.4). Il peut y avoir aussi une hypophosphatémie et une hypokaliémie, mais toutes ces anomalies répondent habituellement bien à la supplémentation en magnésium. La concentration plasmatique en magnésium doit toujours être mesurée chez les patients hypocalcémiques, ou présentant des signes cliniques suggérant une hypocalcémie, lorsque ceux-ci ne répondent pas à la supplémentation calcique, et aussi dans les cas d'hypokaliémie réfractaire. Les autres indications du dosage comprennent la nutrition parentérale, les diarrhées chroniques et les autres affections mentionnées en figure 12.15.

Un déficit modéré est traité par supplémentation orale ; dans le déficit sévère, et en cas de malabsorption, on applique une perfusion intraveineuse lente.

Cas clinique 12.4

Chez une femme âgée qui consulte pour une perte de poids et une malabsorption due à une amyloïdose de l'intestin grêle, on trouve une ostéomalacie et une hypocalcémie. On lui prescrit une nutrition parentérale de soutien mais, malgré une supplémentation appropriée en calcium et en vitamine D, elle reste en hypocalcémie.

Bilan

Magnésium sérique 0,35 mmol/l

Commentaires

Les patients présentant une malabsorption peuvent développer un déficit en magnésium et, malgré la présence de magnésium dans les solutés de nutrition parentérale, il n'y en a probablement pas assez pour corriger leur déficit. Quand on lui donne une supplémentation en magnésium, sa calcémie revient rapidement à la normale.

Cas clinique 12.5

Un homme jeune est amené à consulter pour l'apparition récente d'une diarrhée sévère, de douleurs abdominales, d'une perte de poids et la présence de sang dans les selles. Il a déjà eu par le passé plusieurs épisodes de diarrhées et de douleurs abdominales, mais beaucoup plus modérés et qui ne l'ont pas conduit à demander un avis médical. Il se plaint également de crampes au niveau des bras et des jambes, et présente les caractéristiques d'une tétanie latente.

Bilan

Sérum :	Sodium	142 mmol/l
	Potassium	3,1 mmol/l
	Urée	5,4 mmol/l
	Créatinine	96 µmol/l
	Calcium	2,42 mmol/l
	Phosphate	0,9 mmol/l
	Albumine	44 g/l

Commentaires

On pense que la kaliémie abaissée est le reflet d'une perte de potassium dans les selles. Compte tenu de la calcémie normale, le magnésium est dosé et trouvé à 0,38 mmol/l. On lui donne une supplémentation parentérale en magnésium (pas orale, en raison de la diarrhée) et les crampes disparaissent. On diagnostique une maladie de Crohn sur la base de la biopsie rectale.

Quand des symptômes d'hypocalcémie surviennent chez des patients dont la calcémie est normale, on doit rechercher une hypomagnésémie. On trouve souvent des concentrations en magnésium abaissées, en association avec une diminution des concentrations de calcium, phosphate et potassium, mais l'hypomagnésémie peut être isolée. Les autres manifestations comprennent les arythmies cardiaques et la démence.

Déficit en magnésium
Étiologies
Malabsorption, malnutrition et fistules
Alcoolisme (alcoolisme chronique et sevrage alcoolique)
Cirrhose
Traitements diurétiques (en particulier avec les diurétiques de l'anse)
Atteintes rénales tubulaires (dans les stades avancés de pathologies rénales, l'hypermagnésémie est classique)
Excès de minéralocorticoïdes
Signes cliniques
Tétanie (avec un calcium normal ou diminué)
Agitation, delirium
Ataxie, astérixis, mouvements choréiformes et convulsions
Faiblesse musculaire, troubles du rythme cardiaque

Figure 12.15 Étiologies et signes cliniques du déficit en magnésium.

Résumé

- Le **calcium** a de multiples fonctions dans l'organisme, en plus de son **rôle structural** au niveau osseux et dentaire. Il est essentiel à la **contraction musculaire**, il est impliqué dans l'**excitabilité nerveuse**, il a un rôle de **second messager**, il est impliqué dans l'action de différentes hormones, et il est nécessaire à la **coagulation sanguine**.
- La moitié environ du calcium plasmatique est liée aux protéines ; c'est la fraction libre qui est physiologiquement active et sa concentration est étroitement régulée.
- Deux hormones jouent un rôle central dans l'**homéostasie calcique**. L'action principale du **calcitriol**, hormone dérivant de la vitamine D par hydroxylations successives dans le foie et le rein, est de stimuler l'absorption intestinale du calcium (et du phosphate). La **parathormone (PTH)**, sécrétée en réponse à une diminution de la concentration plasmatique du calcium ionisé, stimule la formation de calcitriol, la libération du calcium par résorption osseuse ainsi que sa réabsorption par les tubules rénaux, et présente un puissant effet phosphaturique. Ces deux hormones régulent aussi la concentration en phosphate extracellulaire. La **calcitonine** n'a qu'un rôle mineur dans l'homéostasie calcique.
- Les causes les plus fréquentes d'**hypercalcémie** sont l'**hyperparathyroïdie primaire**, due à l'hyperplasie ou à des adénomes parathyroïdiens, et les **pathologies malignes**, avec ou sans métastases osseuses, comprenant le myélome. Les causes moins fréquentes correspondent à la sarcoïdose et au surdosage en vitamine D ou en ses dérivés. L'hypercalcémie modérée est souvent asymptomatique ; lorsqu'elle est plus sévère, les signes cliniques comprennent des douleurs osseuses et abdominales, des calculs rénaux, la polyurie, la soif et des troubles du comportement.
- L'**hypocalcémie** détermine une hyperexcitabilité neuromusculaire, entraînant des spasmes musculaires (tétanie) et, dans les cas sévères, des convulsions. Les étiologies comprennent le **déficit en vitamine D** et l'**hypoparathyroïdie**. Le déficit en vitamine D peut être d'origine alimentaire, souvent exacerbé par une absence d'exposition aux rayons du soleil (ce qui diminue la synthèse endogène), ou dû à une malabsorption.
- L'**hyperphosphatémie** est particulièrement associée à l'insuffisance rénale ; elle inhibe le métabolisme de la vitamine D et peut entraîner une hypocalcémie. L'**hypophosphatémie** sévère, qui peut survenir en cas de supplémentation insuffisante au cours de la nutrition parentérale, a des effets délétères potentiels sur de nombreux tissus ou cellules, en particulier les globules rouges et le muscle squelettique.
- Le **magnésium** est un cofacteur essentiel de nombreuses enzymes. Sa concentration dans le liquide extracellulaire est d'abord contrôlée par son excrétion rénale. L'**hypomagnésémie** se traduit par des signes cliniques comparables à ceux de l'hypocalcémie et entraîne en plus une hypocalcémie, car la sécrétion de parathormone est magnésium-dépendante. Un déficit en magnésium peut s'installer dans les diarrhées chroniques ou la malabsorption. L'**hypermagnésémie** est fréquente au cours de l'insuffisance rénale, mais il semble qu'elle soit bien tolérée par l'organisme et l'augmentation des concentrations entraîne rarement des perturbations cliniques évidentes.

Chapitre 13

PROTÉINES ET ENZYMES PLASMATIQUES

INTRODUCTION

Les protéines sont présentes dans tous les liquides de l'organisme, mais ce sont les protéines plasmatiques qui sont explorées le plus souvent dans un but diagnostique. Plus de 100 protéines différentes jouent un rôle physiologique dans le plasma. Leurs fonctions principales, du moins pour quelques-unes d'entre elles, sont indiquées sur la figure 13.1. Sur le plan quantitatif, la protéine la plus importante est l'albumine. À l'exception du fibrinogène, les autres protéines sont désignées collectivement sous le terme de « globulines ». Des changements de concentration de chacune de ces protéines surviennent dans de nombreuses pathologies et leur dosage apporte des informations diagnostiques souvent utiles.

Quelques protéines plasmatiques sont des enzymes (par exemple la rénine, les facteurs de la coagulation). En dehors de celles-ci, de nombreuses enzymes primitivement intracellulaires peuvent être détectées dans le plasma et témoignent de leur libération par les cellules

Fonctions des protéines plasmatiques	
Fonctions	**Exemples**
Transport	*Thyroxine-binding globulin* (hormones thyroïdiennes) Apoprotéines (cholestérol, triglycérides) Transferrine (fer)
Immunité humorale	Immunoglobulines
Maintien de la pression oncotique	Toutes les protéines, en particulier l'albumine
Enzymes	Rénine Facteurs de la coagulation Protéines du complément
Inhibiteurs de protéases	α_1 antitrypsine (agit sur les proteases)
Tampon	Toutes les protéines

Figure 13.1 Fonctions des protéines plasmatiques.

lors du cycle cellulaire normal. La détermination de ces enzymes fournit des marqueurs sensibles (mais, malheureusement, souvent non spécifiques) des dommages tissulaires. La plupart de ces enzymes sont décrites dans les chapitres traitant des pathologies où leur détermination présente un intérêt particulier, mais quelques principes généraux d'enzymologie clinique sont abordés dans ce chapitre.

EXPLORATION DES PROTÉINES PLASMATIQUES

Protéines totales plasmatiques

De façon très générale, les variations de concentration des protéines plasmatiques sont de trois ordres : variation du niveau de synthèse, variation du catabolisme et variation du volume de distribution.

La concentration des protéines plasmatiques est affectée par la posture : une augmentation de concentration d'environ 10 à 20 % survient dans les 30 min suivant le passage à la position debout, après une période de repos allongé. De la même façon, si on place un garrot avant la ponction veineuse, une augmentation de la concentration des protéines se produit en quelques minutes. Dans les deux cas, la variation de concentration est provoquée par l'augmentation de la diffusion liquidienne du compartiment vasculaire vers le compartiment interstitiel. On doit toujours avoir ces notions à l'esprit quand on réalise un prélèvement sanguin pour déterminer la protidémie totale.

Ce sont seulement les variations des protéines plasmatiques les plus abondantes (c'est-à-dire l'albumine ou les immunoglobulines) qui ont un effet significatif sur la concentration totale.

Si l'on excepte les situations d'administration intraveineuse de sang ou de protéines, une augmentation rapide de la protidémie totale est toujours due à une diminution du volume de distribution (en pratique, à la déshydratation). Une diminution rapide est souvent la conséquence d'une augmentation du volume plasmatique. De ce fait, les variations de concentration des protéines plasmatiques sont précieuses pour l'évaluation de l'état d'hydratation des patients.

La protidémie totale peut aussi diminuer rapidement si la perméabilité capillaire augmente, dans la mesure où les protéines diffusent alors vers l'espace interstitiel. On peut voir cette situation, par exemple, dans les septicémies ou les syndromes inflammatoires généralisés. Les causes d'augmentation et de diminution des protéines totales plasmatiques sont résumées sur la figure 13.2.

Électrophorèse des protéines

Par le passé, cette technique a été largement utilisée pour l'étude semi-quantitative des protéines plasmatiques

Causes de variation de la concentration en protéines totales du plasma			
Augmentation		**Diminution**	
Hypergammaglobulinémie Paraprotéinémie	↑ Synthèse protéique	Malnutrition et malabsorption Pathologies hépatiques Déficit de l'immunité humorale	↓ Synthèse protéique
Artéfactuelle	Hémoconcentration due à la stase veineuse au cours du prélèvement	Hyperhydratation Augmentation de la perméabilité capillaire	↑ Volume de distribution
		Fuites protéiques États d'hypercatabolisme	↑ Excrétion/ catabolisme
Déshydratation	↓ Volume de distribution		

Figure 13.2 Causes de variation de la concentration en protéines totales du plasma.

mais aujourd'hui, avec le développement de méthodes de dosage spécifiques pour toutes les protéines cliniquement importantes, elle reste utile seulement dans la détection des paraprotéines (protéines monoclonales produites par des clones de lymphocytes B, en particulier dans le myélome). L'électrophorèse est classiquement réalisée sur le sérum plutôt que sur le plasma, car le fibrinogène présent dans le plasma produit une bande dans la région β_2 que l'on peut confondre avec une paraprotéine.

L'électrophorèse, sur support d'acétate de cellulose ou sur gel d'agarose, sépare les protéines en bandes distinctes : albumine, α_1- et α_2-globulines, β-globulines et γ-globulines. Les protéines plasmatiques sont encore fréquemment classées en différents groupes, selon leur mobilité électrophorétique (figure 13.3), bien que cette classification soit sans relation avec leurs fonctions, à l'exception des immunoglobulines normales qui migrent en position γ et sont donc souvent appelées les γ-globulines.

La figure 13.4 montre schématiquement l'aspect d'un sérum normal (a) et d'un sérum contenant une paraprotéine (b) après électrophorèse sur gel d'agarose et coloration par un colorant spécifique des protéines. Notez qu'en (b) il y a une diminution des immunoglobulines normales, caractéristique chez les patients présentant une immunoglobuline monoclonale dans un contexte de myélome (voir p. 233). Les paraprotéines migrent typiquement en position γ mais parfois (en particulier la classe des IgA) plus vers l'anode. Le schéma (c) illustre une augmentation polyclonale des immunoglobulines (qui survient parfois dans quelques pathologies auto-immunes et dans les infections chroniques).

PROTÉINES PLASMATIQUES SPÉCIFIQUES

Albumine

L'albumine, qui est la protéine la plus abondante du plasma, contribue de façon déterminante (à un niveau d'environ 80 %) à la pression oncotique plasmatique. La pression oncotique est la pression osmotique due à la présence des protéines et elle représente un déterminant important de la distribution du liquide extracellulaire (LEC) entre les compartiments intra- et extravasculaires.

Dans les situations d'hypoalbuminémie, la diminution de la pression oncotique plasmatique perturbe l'équilibre liquidien entre le plasma et l'espace interstitiel, de sorte qu'il y a une diminution du retour du liquide interstitiel vers le sang au niveau de l'extrémité veineuse des capillaires (figure 13.5). L'accumulation de liquide interstitiel est un signe clinique caractéristique de l'œdème. La diminution relative du volume plasmatique entraîne une baisse du flux sanguin rénal. Celle-ci stimule la sécrétion de rénine, et de là celle d'aldostérone, par la formation d'angiotensine (hyperaldostéronisme

Principales protéines plasmatiques

Classes	Protéines	Concentration sérique moyenne approximative (g/l)
	Préalbumine	0,25
	Albumine	40
α_1-globulines	α_1-antitrypsine	2,9
	α_1-glycoprotéine acide (orosomucoïde)	1,0
α_2-globulines	Haptoglobine	2,0
	α_2-macroglobuline	2,6
	Céruléoplasmine	0,35
β-globulines	Transferrine	3,0
	Lipoprotéines de basse densité	1,0
	Facteurs du complément (C3)	1,0
γ-globulines	IgG	14,0
	IgA	3,5
	IgM	1,5
	IgD	0,03
	IgE	Traces

Figure 13.3 Principales protéines plasmatiques. D'autres protéines importantes sont présentes à très faibles concentrations, par exemple la *thyroxine-binding globulin*, la transcortine et la protéine de transport de la vitamine D.

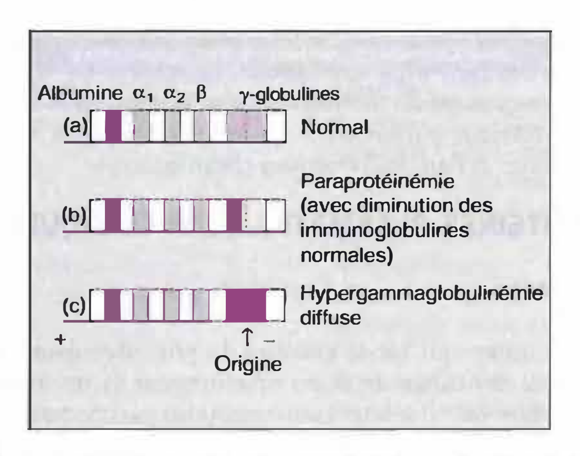


Figure 13.4 Quelques anomalies caractéristiques de l'électrophorèse des protéines du sérum.

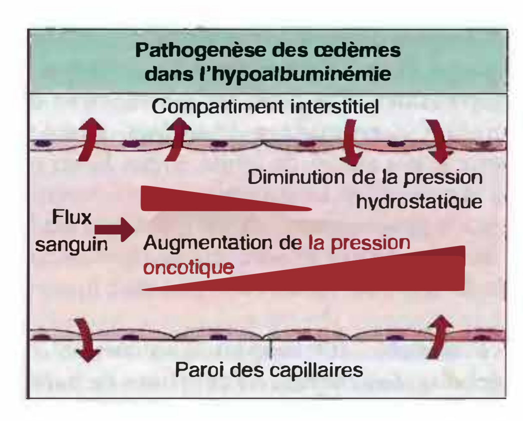


Figure 13.5 Pathogenèse des œdèmes dans l'hypoalbuminémie. L'équilibre normal entre les pressions hydrostatique et oncotique fait qu'il y a un flux liquidien net vers l'extérieur des capillaires au niveau du pôle artériel et un flux net vers l'intérieur au niveau du pôle veineux (indiqués par des flèches). De ce fait, les œdèmes peuvent être dus à une augmentation de la pression hydrostatique capillaire, à une diminution de la pression oncotique plasmatique, ou à une augmentation de la perméabilité capillaire.

secondaire, voir p. 21). Cela entraîne une rétention de sodium et donc une augmentation de volume du LEC, qui aggrave l'œdème.

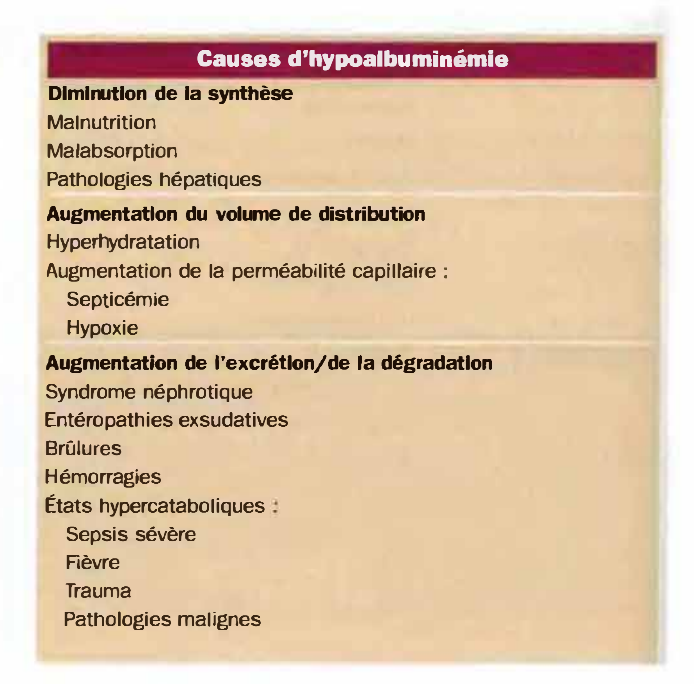
Il y a plusieurs causes possibles d'hypoalbuminémie (figure 13.6), dont l'association peut avoir des conséquences importantes au niveau individuel. Par exemple, chez un patient présentant une malabsorption due à une maladie de Crohn, un taux d'albumine abaissé peut refléter à la fois une diminution de la synthèse (diminution de l'apport en acides aminés due à la malabsorption) et une augmentation des pertes (directement dans le tube digestif, à partir de la muqueuse ulcérée).

L'hyperalbuminémie peut correspondre soit à un artéfact, par exemple la conséquence d'une stase veineuse lors d'un prélèvement sanguin, soit à une administration intraveineuse excessive d'albumine, soit à la déshydratation. La synthèse d'albumine est augmentée dans quelques états pathologiques, mais cela n'entraîne jamais d'hyperalbuminémie.

Les dosages d'albumine sont souvent réalisés dans le cadre de l'évaluation de l'apport nutritionnel. Ce sujet est abordé de façon détaillée au chapitre 20 mais il faut noter qu'en raison de sa demi-vie relativement longue (approximativement 20 jours), la concentration plasmatique d'albumine n'est pas un marqueur pertinent de la réponse à court terme (moins de 10 jours) à un apport nutritionnel.

L'albuminémie est aussi utilisée comme marqueur de la fonction hépatique. En raison de sa demi-vie plasmatique relativement longue, la concentration en albumine est généralement normale lors d'une hépatite aiguë. Des concentrations abaissées sont caractéristiques des pathologies hépatiques chroniques, en relation avec la diminution de la synthèse et l'augmentation du volume de distribution, qui résulte de la rétention liquidienne et de la formation d'ascite.

L'albumine est la protéine de transport, de forte capacité et de faible affinité, de nombreuses substances, comme les hormones thyroïdiennes, le calcium et les aci-



Causes d'hypoalbuminémie
Diminution de la synthèse
Malnutrition
Malabsorption
Pathologies hépatiques
Augmentation du volume de distribution
Hyperhydratation
Augmentation de la perméabilité capillaire :
Septicémie
Hypoxie
Augmentation de l'excrétion/de la dégradation
Syndrome néphrotique
Entéropathies exsudatives
Brûlures
Hémorragies
États hypercataboliques :
Sepsis sévère
Fièvre
Trauma
Pathologies malignes

Figure 13.6 Causes d'hypoalbuminémie.

des gras. L'incidence d'une faible concentration plasmatique d'albumine sur les dosages des hormones thyroïdiennes et du calcium est envisagée aux pages 157 et 211, respectivement. L'albumine fixe la bilirubine non conjuguée, et l'hypoalbuminémie augmente le risque d'ictère nucléaire chez les enfants présentant une hyperbilirubinémie non conjuguée. Les salicylés, qui déplacent la liaison de la bilirubine à l'albumine, ont un effet similaire.

De nombreux médicaments sont liés à l'albumine dans le sang circulant et une diminution de la concentration d'albumine peut avoir des conséquences pharmacocinétiques importantes, par exemple une augmentation de la concentration en forme libre du principe actif et donc un risque de toxicité.

Il existe différents variants moléculaires de l'albumine. Dans la bisalbuminémie, le variant protéique présente une mobilité électrophorétique légèrement différente de celle de l'albumine normale et on visualise une double bande d'albumine à l'électrophorèse ; il n'y a pas de conséquence clinique. L'analbuminémie est une situation rare, héréditaire, dans laquelle la concentration plasmatique d'albumine est à 250 mg/l ou moins. Les sujets affectés ont tendance à développer périodiquement des œdèmes modérés, mais se portent sinon globalement bien.

α_1-antitrypsine

Cette α_1-globuline est un inhibiteur naturel des protéases, intéressante pour les conséquences cliniques des pathologies héréditaires de sa voie de synthèse. Celles-ci peuvent entraîner un emphysème, survenant plus précocement que d'ordinaire (entre l'âge de 30 et 50 ans), ainsi qu'une hépatite néonatale, qui peut évoluer en cirrhose.

Les sujets homozygotes pour la protéine normale sont désignés par le terme PiMM (Pi pour *protease inhibitor*, inhibiteur de protéase). Plus de 70 allèles du gène ont été décrits. Le déficit en α_1-antitrypsine est dû le plus souvent à l'homozygotie pour l'allèle Z (PiZZ), le génotype correspondant ayant une fréquence d'environ 1 pour 3000 au Royaume-Uni. Chez les individus affectés, la concentration plasmatique en α_1-antitrypsine est diminuée d'environ 10 à 15 % par rapport à la normale. Le déficit est dû à la substitution d'un seul acide aminé, qui provoque la formation d'agrégats protéiques ; ceux-ci ne peuvent pas être sécrétés par le foie et entraînent des dommages hépatiques. La protéine anormale a un degré de glycation moindre, mais il s'agit probablement d'une conséquence, et non d'une cause, de sa rétention dans les hépatocytes.

On pense que le développement de l'emphysème pourrait être dû à l'absence d'inhibition naturelle de l'élastase leucocytaire, qui entraîne des phénomènes de destruction des structures pulmonaires. Tous les homozygotes PiZZ ne développent pas obligatoirement de pathologies hépatiques et pulmonaires. Le risque d'emphysème est considérablement augmenté par le tabagisme ; celui-ci provoque l'oxydation d'un groupement thiol au niveau du site actif de l'α_1-antitrypsine, diminuant l'activité inhibitrice des faibles quantités de protéines présentes.

Les hétérozygotes PiMZ présentent des concentrations plasmatiques en α_1-antitrypsine approximativement à 60 % de la normale ; chez ces individus, le risque de développer une pathologie pulmonaire n'est que modérément augmenté par rapport aux sujets normaux, homozygotes PiMM. L'allèle S, relativement fréquent, n'est pas une cause de déficit en α_1-antitrypsine ; quelques études ont suggéré que les hétérozygotes PiSZ présentaient une petite augmentation de la susceptibilité aux pathologies hépatiques, alors que d'autres n'ont pas retrouvé ce résultat.

Un phénotypage précis est nécessaire pour le dépistage de la famille des sujets affectés. Cela implique l'utilisation de techniques particulières, comme l'isoélectrophorèse, pour séparer et identifier les protéines. Un dépistage génotypique anténatal est possible, en utilisant la réaction d'amplification en chaîne par polymérisation (*polymerase chain reaction* [PCR]), afin d'amplifier l'ADN fœtal obtenu sur des prélèvements de villosités choriales.

L'α_1-antitrypsine est une protéine de la phase aiguë. Sa concentration augmente dans les états inflammatoires aigus et ce facteur peut être suffisant pour ramener une concentration basse, génétiquement déterminée, par exemple chez les hétérozygotes PiMZ, dans l'intervalle de référence. Toutefois, même au cours de la phase aiguë d'un syndrome inflammatoire, la concentration en α_1-antitrypsine chez les homozygotes PiZZ ne s'élève jamais au-delà de 50 % de la limite inférieure de l'intervalle de référence.

Haptoglobine

L'haptoglobine est une α_2-globuline. Son rôle est de lier l'hémoglobine libre libérée dans le plasma au cours de l'hémolyse intravasculaire. Les complexes hémoglobine–haptoglobine qui se forment sont épurés par le système réticulo-endothélial, et la concentration en haptoglobine chute en conséquence. De ce fait, une concentration plasmatique en haptoglobine abaissée est un marqueur d'hémolyse intravasculaire. Cependant, on peut rencontrer des concentrations abaissées en relation avec une diminution de la synthèse dans les pathologies hépatiques chroniques, les envahissements métastatiques et les septicémies sévères.

L'haptoglobine est une protéine de la phase aiguë et sa concentration augmente également dans les états d'hypoalbuminémie comme le syndrome néphrotique. Elle

présente un polymorphisme génétique considérable : la molécule est formée par des paires de sous-unités de deux types, α et β, et alors que la chaîne β est constante, il existe trois allèles pour la chaîne α. Cependant, dans l'état actuel des connaissances, ces différentes protéines sont similaires sur le plan fonctionnel et cette diversité ne semble pas avoir de répercussion clinique.

α_2-macroglobuline

L'α_2-macroglobuline est une protéine de haut poids moléculaire (820 kDa) qui représente environ un tiers des α_2-globulines. Sa concentration plasmatique est augmentée dans le syndrome néphrotique. Comme l'α_1-antitrypsine, l'α_2-macroglobuline est un inhibiteur des protéases, avec toutefois un spectre d'activité plus large.

Céruléoplasmine

C'est une protéine de transport du cuivre, qui fonctionne comme une ferroxydase et un piégeur de radicaux superoxydes. Sa synthèse et sa concentration plasmatique sont fortement abaissées dans la maladie de Wilson. Sa concentration augmente pendant la grossesse (sous l'influence des estrogènes). Il s'agit d'une protéine de la phase aiguë.

Transferrine

Cette β-globuline est la principale protéine de transport du fer dans le plasma ; saturée en fer à environ 30 % dans les conditions normales, elle est typiquement saturée à 100 % dans l'hémochromatose. Son dosage est un marqueur de l'état nutritionnel, comme cela est évoqué au chapitre 20. La transferrine et la ferritine sont abordées plus en détail au chapitre 17. La ferritine est également une protéine de transport du fer et son dosage plasmatique est utilisé pour évaluer les réserves en fer de l'organisme.

Phase aiguë et protéines de la phase aiguë

Le terme « phase aiguë » englobe un ensemble de modifications physiologiques complexes qui surviennent à la suite d'un traumatisme, ainsi que dans les brûlures, l'infection, l'inflammation et d'autres situations en rapport. Elle comprend des modifications hémodynamiques, une activation des processus de la coagulation et de la fibrinolyse, une leucocytose, des variations de la concentration de nombreuses protéines plasmatiques et des effets systémiques, en particulier pyrétiques. Elle est médiée par tout un ensemble de cytokines, les facteurs nécrosants des tumeurs, et des substances vasoactives.

On observe une augmentation des concentrations plasmatiques de la protéine C-réactive et de la procalcitonine (voir plus loin), des inhibiteurs de protéases, de la céruléoplasmine, de l'α_1-glycoprotéine acide ou orosomucoïde, du fibrinogène et de l'haptoglobine ; cela résulte d'une augmentation de la synthèse, médiée en premier lieu par l'interleukine 6 (IL-6) et aussi d'autres cytokines. Dans le même temps, il y a une diminution de la concentration de l'albumine, de la préalbumine et de la transferrine ; il s'agit principalement d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, médiée par les prostaglandines, l'histamine, etc.

La protéine C-réactive est appelée ainsi car elle a la propriété de se lier au polysaccharide (fraction C) de la paroi cellulaire des pneumocoques. Elle a une fonction générale de défense contre les bactéries et les substances étrangères. Sa concentration peut augmenter 30 fois audelà de la valeur normale, qui est inférieure à 5 mg/l, au cours de la phase aiguë, et c'est donc un marqueur particulièrement intéressant dans ce contexte, notamment dans le suivi des patients présentant une pathologie inflammatoire, comme la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. Dans ces indications, sa détermination semble à la fois plus sensible et plus spécifique que celles de la vitesse de sédimentation (VS) et de la viscosité plasmatique. La concentration en protéine C-réactive commence à augmenter environ 8 h après le déclenchement de la phase aiguë et atteint un maximum au bout de 48 h, puis commence à diminuer. Les concentrations en α_1-glycoprotéine acide et en fibrinogène augmentent et diminuent plus lentement : les pics de concentration surviennent environ au bout de 70 et de 90 h, respectivement.

La procalcitonine est une protéine de 116 acides aminés qui subit un clivage dans les cellules C de la thyroïde, pour produire la calcitonine. La procalcitonine est une autre protéine de la phase aiguë ; sa concentration plasmatique atteint des valeurs particulièrement élevées au cours de la phase aiguë des processus infectieux. La fonction de la procalcitonine au cours de la phase aiguë ainsi que son origine (elle n'est pas sécrétée par les cellules C) sont incertaines. Elle ne remplace pas la protéine C-réactive en tant que marqueur de la phase aiguë, mais son dosage peut fournir des renseignements complémentaires, car elle semble plus sensible et spécifique dans les contextes infectieux, et elle est peut-être aussi un meilleur marqueur pronostique.

Autres protéines plasmatiques

Les dosages des autres protéines plasmatiques peuvent fournir des données intéressantes dans des indications particulières. Le dosage des facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteur VIII et autres) est réalisé en routine par les laboratoires d'hématologie et il est déterminant dans l'exploration de quelques pathologies sanguines. Le dosage des protéines du système du complément est

d'une valeur considérable dans l'exploration de plusieurs pathologies à déterminisme immunologique. Les apoprotéines sont envisagées en détail au chapitre 14. L'importance des protéines porteuses d'hormones, comme la *cortisol-binding globulin* et la *sex hormone-binding globulin*, est abordée aux chapitres 8 et 10, respectivement. Les protéines plasmatiques utilisées dans l'évaluation de l'état nutritionnel sont détaillées au chapitre 20. Le dosage de la concentration plasmatique de β_2-microglobuline est indiqué dans le suivi des patients présentant un myélome (voir p. 233). Le dosage des protéines plasmatiques libérées par les tumeurs (marqueurs tumoraux) est abordé au chapitre 18.

IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines sont un groupe de protéines plasmatiques à fonction d'anticorps, c'est-à-dire reconnaissant et fixant les antigènes étrangers. Cela facilite la destruction de ces antigènes par les constituants du système immunitaire cellulaire.

Dans la mesure où chaque molécule d'immunoglobuline est spécifique d'un seul déterminant antigénique, ou épitope, il y a un très grand nombre d'immunoglobulines différentes. Toutes partagent la même structure de base (figure 13.7), qui consiste en deux chaînes « lourdes » polypeptidiques identiques et deux chaînes « légères » identiques, reliées par des ponts disulfures. Il existe cinq types de chaînes lourdes (γ, α, μ, δ, ε) et deux types de chaînes légères (κ, λ), et la classe d'immunoglobuline est déterminée par le type de chaîne lourde que contient la molécule (figure 13.8).

Les séquences d'acides aminés N-terminales des deux types de chaînes, lourdes et légères, présentent une variation interindividuelle considérable ; elles constituent le site moléculaire responsable de la reconnaissance de l'antigène (site de liaison de l'antigène). Le reste de la séquence d'acides aminés, tant au niveau des chaînes lourdes que des chaînes légères, varie peu d'une classe d'immunoglobuline à l'autre ; cette partie constante de la molécule est impliquée dans l'activation du complément et dans l'interaction avec les constituants cellulaires du système immunitaire. Les caractéristiques et les fonctions des immunoglobulines sont résumées sur la figure 13.8.

À l'électrophorèse, les immunoglobulines se comportent principalement comme des γ-globulines, mais les IgA et les IgM peuvent migrer avec les β- ou les α_2-globulines. Parce que la concentration plasmatique normale des IgG est beaucoup plus élevée que celle des autres immunoglobulines, la bande de γ-globulines que l'on visualise sur l'électrophorèse d'un sérum normal est en grande partie due aux IgG.

Les augmentations ou les diminutions des immunoglobulines plasmatiques peuvent être d'origine physiologique ou pathologique.

Hypogammaglobulinémie

Causes physiologiques

À la naissance, les concentrations en IgA et IgM sont basses et augmentent régulièrement par la suite (figure 13.9), mais les IgA n'atteignent généralement pas les valeurs adultes avant l'âge de 10 ans. Les IgG passent la barrière placentaire, principalement pendant le dernier trimestre de la grossesse, et leur concentration est élevée à la naissance (excepté chez les prématurés). La concentration en IgG diminue ensuite, au fur et à mesure que les IgG maternelles sont éliminées de l'organisme, avant d'augmenter à nouveau lorsqu'elles sont progressivement remplacées par les IgG de l'enfant.

L'hypogammaglobulinémie physiologique est l'une des causes de susceptibilité aux infections chez l'enfant (particulièrement chez les prématurés).

Causes pathologiques

Il existe différents désordres héréditaires de la synthèse des immunoglobulines, du plus sévère, comme l'agammaglobulinémie congénitale liée à l'X (maladie de

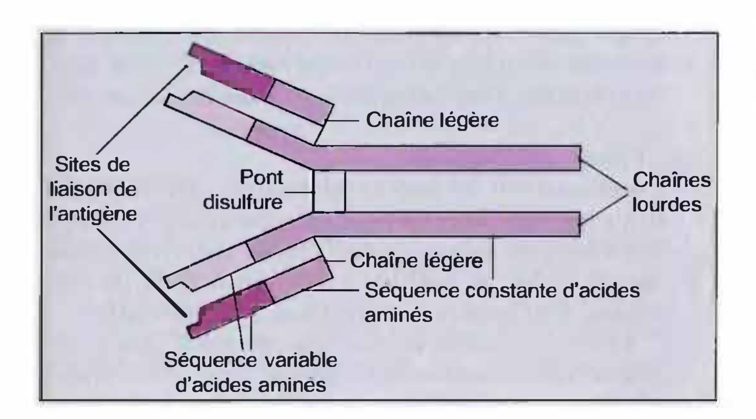


Figure 13.7 Structure des immunoglobulines. Toutes les immunoglobulines ont la même structure de base. Les IgM correspondent à un pentamère de la structure de base. Les IgA sont sécrétées sous forme dimérique.

Caractéristiques des immunoglobulines				
Classes	**Chaînes lourdes**	**Concentration plasmatique moyenne (g/l)**	**Poids moléculaire (kDa)**	**Fonctions**
IgG	γ	14,0	146	Anticorps principal des réponses immunitaires secondaires
IgA	α	3,5	160	Sécrétée sous forme dimérique (poids moléculaire 385 kDa) Anticorps principal des sécrétions séromuqueuses, par exemple la salive, le mucus bronchique
IgM	μ	1,5	970	Pentamère, reste dans le compartiment vasculaire Anticorps principal de la réponse immunitaire primaire
IgD	δ	0,03	184	À la surface des lymphocytes B, impliquée dans la reconnaissance de l'antigène
IgE	ε	Traces	188	À la surface des mastocytes et des basophiles Rôle probable dans l'immunité vis-à-vis des helminthes et associée aux réactions d'hypersensibilité immédiate

Figure 13.8 Caractéristiques des immunoglobulines. Les immunoglobulines de chaque classe contiennent des chaînes légères qui peuvent être de type κ ou λ. Pour les IgA et les IgG, de très légères variations dans la structure des régions constantes des chaînes lourdes conduisent à différentes sous-classes.

Bruton), dans laquelle il y a une absence totale d'immunoglobulines déterminant des infections bactériennes à répétition chez les enfants affectés, aux dysgammaglobulinémies modérées, dans lesquelles il y a un déficit total ou partiel de seulement une ou deux classes d'immunoglobulines. La plus fréquente, le déficit en IgA, a une incidence d'environ 1 pour 400.

L'hypogammaglobulinémie peut être aussi d'origine acquise. Elle survient fréquemment dans les maladies du sang, comme la leucémie lymphoïde chronique, le myélome multiple et la maladie de Hodgkin. Elle peut également représenter une complication des traitements cytotoxiques et c'est une manifestation de perte protéique sévère, par exemple dans le syndrome néphrotique. L'accélération du catabolisme contribue aussi à l'hypogammaglobulinémie dans les états de pertes protéiques.

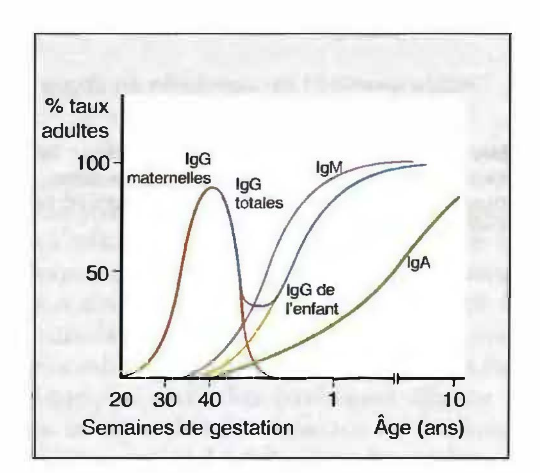


Figure 13.9 Variations de la concentration des immunoglobulines plasmatiques en fonction de l'âge.

Le dosage spécifique des différentes classes d'immunoglobulines est essentiel au diagnostic d'hypogammaglobulinémie. À cet égard, l'électrophorèse n'est pas un outil diagnostique suffisant car les concentrations normales des immunoglobulines, à l'exception des IgG, sont relativement basses et l'incidence de leur diminution sur le pic de γ-globulines est trop faible pour être détectée. On peut suspecter un déficit en IgG si la bande des γ-globulines est faiblement colorée, mais on n'a aucune notion d'un éventuel déficit coexistant des autres classes.

Hypergammaglobulinémie

Causes physiologiques

On peut voir une augmentation des immunoglobulines dans les infections aiguës ou chroniques. Les explorations sérologiques, incluant la recherche et la titration d'anticorps dirigés contre des antigènes particuliers (par exemple les antigènes de surface du virus de l'hépatite B), sont largement utilisées dans le diagnostic des maladies infectieuses.

Causes pathologiques

L'augmentation des immunoglobulines plasmatiques est fréquente dans les maladies auto-immunes, par exemple la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé (LED), et dans les pathologies hépatiques chroniques, dont certaines ont une base auto-immune.

La détermination d'autoanticorps spécifiques a une grande valeur diagnostique dans le cadre des maladies auto-immunes. Différents exemples sont donnés dans

d'autres chapitres de ce livre. Plusieurs classes d'immunoglobulines sont surexprimées dans ces situations et déterminent ainsi une augmentation diffuse (polyclonale) de la zone des γ-globulines à l'électrophorèse (voir figure 13.4c). Occasionnellement, on peut observer plusieurs bandes discrètes (« profil oligoclonal »).

Paraprotéines

Une paraprotéine est une immunoglobuline produite par un seul clone cellulaire de lymphocytes B, population très représentée dans le plasma. Comme toutes les molécules sont identiques, la paraprotéine apparaît à l'électrophorèse du sérum sous la forme d'une bande étroite, classiquement dans la région γ (voir figure 13.4b). La bande peut migrer dans une autre zone, en particulier si la protéine est une IgA ou une IgM, ou bien en cas de formation de complexes avec une autre protéine plasmatique. On peut observer parfois plusieurs bandes ; il peut s'agir d'une dimérisation, qui survient fréquemment avec les IgA monoclonales, de la présence de complexes ou de fragments de paraprotéines en plus de la molécule intacte.

Si l'on réalise l'électrophorèse sur un échantillon de plasma, la présence d'une bande correspondant au fibrinogène peut mimer ou masquer une protéine monoclonale. Même lorsque l'électrophorèse est réalisée sur sérum, on peut passer à côté d'une paraprotéine si, comme cela peut survenir de temps en temps, elle coïncide exactement avec une bande normale, par exemple les α_2-globulines.

Les paraprotéines (classiquement IgG ou IgA) se rencontrent la plupart du temps dans le myélome multiple (prolifération plasmocytaire maligne diffuse), le plasmocytome solitaire et la macroglobulinémie de Waldenström (IgM). Une sécrétion de paraprotéine (classiquement IgM) survient moins fréquemment, et à un moindre degré, dans la leucémie lymphoïde chronique et les lymphomes de type B.

L'électrophorèse des protéines du sérum est essentielle pour la détection des immunoglobulines monoclonales, mais il faut également analyser l'urine. Dans 20 % des cas de myélome, la tumeur sécrète seulement des chaînes légères d'immunoglobulines. Il s'agit de composants de bas poids moléculaire qui sont rapidement éliminés du plasma (et donc indétectables). En revanche, la détection est possible dans l'urine ; les chaînes légères d'immunoglobulines trouvées dans l'urine sont désignées sous le terme de « protéine de Bence Jones » et sont présentes dans 75 % des cas de myélome.

Les paraprotéines ne sont pas toujours associées à une pathologie maligne. L'incidence de ces paraprotéinémies

Cas clinique 13.1

Un homme âgé de 70 ans consulte pour une douleur du dos et une perte de poids. Bien que non fumeur, il a déjà eu récemment plusieurs infections pulmonaires et perd de plus en plus sa respiration à l'effort. À l'examen, on le trouve anémique, sans autre anomalie manifeste.

Bilan

Sérum :	Sodium	130 mmol/l
	Urée	15,3 mmol/l
	Créatinine	212 µmol/l
	Calcium	2,75 mmol/l
	Protéines totales	85 g/l
	Albumine	30 g/l
	Acide urique	0,51 mmol/l
	VS	> 100 mm à la 1re h
	Hémoglobine	8,5 g/dl

La cytologie sanguine révèle une anémie normochrome, normocytaire ; des rouleaux sont présents, avec une coloration de fond très contrastée.

L'électrophorèse des protéines du sérum révèle l'existence d'une paraprotéine dans la zone des γ-globulines (figure 13.4b) ; l'immunofixation permet de caractériser une IgG-κ. Il y a une diminution de la bande normale des γ-globulines. Une protéine de Bence Jones, de type κ, est présente dans l'urine.

L'examen radiologique montre la présence de lésions ostéolytiques caractéristiques du myélome au niveau des vertèbres lombaires, des côtes et du pelvis.

Commentaires

Il s'agit d'un tableau typique de myélome multiple. La paraprotéine est une IgG dans 55 % des cas (figure 13.11). La colonisation de la moelle osseuse normale par les cellules malignes a souvent pour conséquences une anémie et une diminution de la synthèse des immunoglobulines normales.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de deux des éléments suivants : la présence d'une immunoglobuline monoclonale, d'images radiologiques typiques, et la présence d'un pourcentage important de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse. Toutefois, le diagnostic doit être confirmé par l'examen d'une ponction de moelle, même s'il est toujours évident. Parfois, si l'envahissement médullaire n'est pas très étendu, l'aspiration peut ne pas ramener de cellules anormales.

« bénignes » augmente avec l'âge et correspondrait à 3 % des personnes de plus de 70 ans. Ce diagnostic ne doit pas être porté sans une exploration approfondie permettant d'exclure tout contexte de malignité (figure 13.10). Le principal critère diagnostique à prendre en considération est l'absence d'augmentation du taux de paraprotéine avec le temps, ce qui nécessite un suivi régulier du patient. En fait, il n'y a pas de critère absolu : il s'agit essentiellement d'un diagnostic d'exclusion. Parce qu'on connaît des cas de patients qui, avec une paraprotéinémie apparemment bénigne, ont développé un myélome 20 ans après leur mise en évidence, le terme « gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) » doit être préféré à celui de « paraprotéinémie bénigne ».

La présence d'une paraprotéine entraîne l'agrégation des globules rouges (formation de rouleaux) qui peut être suffisante pour modifier la morphologie érythrocytaire sur lame. Les patients présentant une paraprotéinémie peuvent avoir une hyponatrémie, due à la diminution de la proportion d'eau plasmatique du fait de la présence de l'immunoglobuline monoclonale (« pseudohyponatrémie », voir p. 24).

L'insuffisance rénale est la cause du décès pour environ un tiers des patients atteints de myélome. Elle est souvent d'origine multifactorielle ; les facteurs favorisants sont l'obstruction des néphrons par la protéine, l'hypercalcémie, la pyélonéphrite et l'amyloïdose. L'hypercalcémie est fréquente au cours du myélome ; ses étiologies sont abordées dans d'autres chapitres (voir p. 214 et 306).

Malgré les dommages ostéolytiques, il n'y a pas d'augmentation de l'activité ostéoblastique et l'activité phosphatase alcaline plasmatique est généralement normale. Les modifications biologiques trouvées dans le myélome sont résumées sur la figure 13.12. Il faut noter que les altérations métaboliques ne sont pas toujours présentes lorsque le diagnostic est posé ; elles peuvent se développer subséquemment et il est nécessaire de suivre régulièrement les patients afin de dépister ces complications. Le dosage de la β_2-microglobuline sérique est un bon marqueur de pronostic du myélome car il reflète à la fois l'activité tumorale et l'état de la fonction rénale ; une augmentation de la concentration (> 6 mg/l) est de mauvais pronostic. D'autres éléments sont en faveur d'un pronostic réservé : l'anémie, l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, l'hypoalbuminémie et l'extension de la tumeur, comme en témoigne le taux de paraprotéine (par exemple : IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, protéine de Bence Jones > 12 g/24 h), qui correspond dans ce contexte à un marqueur tumoral (voir p. 312).

Paraprotéines rencontrées dans le myélome

Protéine	Incidence (%)
IgG	55
IgA	22
IgD	1.5
Bence Jones	75
Bence Jones isolée	20

Figure 13.11 Paraprotéines rencontrées dans le myélome. Des cas de myélomes à IgE et à IgM ont été rapportés, mais ils sont très rares. Dans environ 1 % des cas, on ne détecte pas de paraprotéine.

Critères de diagnostic des gammapathies monoclonales de signification indéterminée
Absence de signes cliniques de myélome ou d'anomalies associées (par exemple pas d'anémie ou d'hypercalcémie, fonction rénale normale)
Absence de suppression de la production des immunoglobulines normales
Absence de lésions ostéolytiques à la radiographie
Moelle osseuse normale
Concentration de l'immunoglobuline monoclonale : IgG < 20 g/l, IgA < 10 g/l
Absence de protéinurie de Bence Jones
Absence d'évolution du taux d'immunoglobuline monoclonale avec l'âge
Absence de signe positif de malignité au cours du suivi (sur au moins 3 ans)

Figure 13.10 Critères de diagnostic des gammapathies monoclonales de signification indéterminée.

Tableau biologique caractéristique du myélome multiple

Biochimie

Sérum :
- Présence d'une paraprotéine
- ↓ Immunoglobulines normales
- ↑ Urée
- ↑ Créatinine
- ↑ β_2-microglobuline
- ↑ Calcium
- ↑ Acide urique
- Phosphatase alcaline normale

Urine : Protéine de Bence Jones

Hématologie

↑ Vitesse de sédimentation (VS)

Anémie (classiquement normochrome, normocytaire)

Formation de rouleaux

Figure 13.12 Tableau biologique caractéristique du myélome multiple.

Transsudats et exsudats

On mesure parfois la concentration en protéines du liquide pleural ou d'un liquide d'ascite pour déterminer s'il s'agit d'un transsudat (liquide à faible concentration protéique, produit par filtration à travers l'endothélium capillaire) ou d'un exsudat (liquide à forte concentration protéique sécrété activement en réponse à l'inflammation). Une valeur de 30 g/l est souvent considérée comme discriminante, mais il ne s'agit pas d'un critère très fiable car la composition protéique des deux types est très variable.

La question essentielle est surtout de savoir si un liquide d'ascite ou pleural est infecté ou bien lié à la présence d'une tumeur. La réponse est obtenue par analyse microbiologique et cytologique, de sorte que le dosage protéique a en fait très peu de valeur.

Le myélome est traité par des agents cytotoxiques mais le pronostic est généralement faible et la pathologie devient le plus souvent résistante au traitement. La radiothérapie locale peut être intéressante pour les lésions isolées (plasmacytomes) et pour les douleurs osseuses localisées. Certains patients ont été traités avec succès par greffe de moelle osseuse.

La macroglobulinémie de Waldenström est aussi une tumeur lymphocytaire B. L'immunoglobuline monoclonale est une IgM, et le syndrome d'hyperviscosité sanguine, provoquant une sédimentation des globules rouges dans les capillaires et prédisposant à la thrombose, en est le signe le plus caractéristique. Elle est beaucoup moins fréquente que le myélome.

Encore plus rare est la maladie de Franklin (maladie des chaînes lourdes), dans laquelle l'immunoglobuline monoclonale produite est exclusivement une chaîne lourde. Il s'agit généralement d'une chaîne α, mais parfois aussi d'une chaîne γ ou μ. Les patients avec une maladie des chaînes α présentent de façon caractéristique une malabsorption due à l'infiltration du tube digestif par les cellules malignes.

Certaines paraprotéines en solution précipitent quand on les place à 4 °C et se redissolvent à chaud. Ces protéines sont appelées des cryoglobulines et sont associées notamment à la maladie de Raynaud, bien que la plupart des patients affectés ne présentent pas de cryoglobulinémie. Les cryoglobulines peuvent se rencontrer dans d'autres situations où les concentrations en immunoglobulines sont élevées, par exemple dans le LED.

CYTOKINES

Les cytokines sont des peptides de bas poids moléculaire (< 80 kDa) sécrétés par les cellules impliquées dans l'inflammation et l'immunité, et contrôlent l'activité et la croissance de ces cellules. La plupart de leurs actions sont locales, soit sur les cellules voisines (action paracrine), soit sur les cellules sécrétantes elles-mêmes (action autocrine), mais certaines ont des effets à distance (action endocrine). Elles présentent quelques analogies fonctionnelles avec les facteurs de croissance, qui influencent le développement des cellules autres qu'immunitaires. Ces deux catégories de molécules sont désignées globalement sous le terme de facteurs de régulation peptidiques.

Quatre classes de cytokines sont individualisées :

- les interleukines (IL), qui régulent l'inflammation ;
- les interférons (IF), agents antiviraux naturels, qui ont en règle générale un effet inhibiteur sur la croissance cellulaire ;
- les facteurs stimulant les colonies (*colony-stimulating factors* [CF]), qui activent la croissance des macrophages et des globules blancs ;
- les facteurs nécrosants des tumeurs (*tumour necrosis factors* [TNF]), qui stimulent la prolifération de nombreuses cellules, dont les lymphocytes T cytotoxiques.

Beaucoup de cytokines ont des propriétés multiples et quelques réponses médiées par les cytokines peuvent impliquer plusieurs molécules de ce type. Les cytokines interagissent entre elles et, de ce fait, les propriétés individuelles d'une molécule sont souvent fonction de la présence des autres. Elles sont aussi capables d'induire ou d'inhiber mutuellement leur propre sécrétion.

Les cytokines sont d'une importance considérable dans la coordination des réponses immunitaire et inflammatoire, ainsi que dans le contrôle de l'hématopoïèse médullaire. Certaines cytokines sont sécrétées par des tumeurs et peuvent contribuer à la malignité. On peut les doser dans le sérum par des méthodes sensibles et spécifiques, bien qu'il n'y ait pas encore d'indications cliniques définies. De tels dosages pourraient être appliqués au diagnostic précoce de septicémie et de réaction du greffon contre l'hôte, dans lesquelles le TNFα et l'IL-6 ont été impliqués.

Les facteurs de croissance (*growth factors* [GF]) comprennent le facteur de croissance épidermique (*epidermal GF* [EGF]), le facteur de croissance plaquettaire (*platelet derived GF* [PDGF]), le facteur de croissance transformant (*transforming GF* [TGF]) et les facteurs de croissance analogues de l'insuline (*insuline-like GF* [IGF]). La sécrétion de ces derniers facteurs par des tumeurs mésenchymateuses est une cause d'hypoglycémie d'origine tumorale.

ENZYMES PLASMATIQUES

La détermination des activités enzymatiques plasmatiques a une grande valeur dans le diagnostic et le suivi de nombreuses pathologies. La plupart des enzymes plasmatiques sont au départ intracellulaires, et sont libérées

dans le sang en cas d'altération des membranes cellulaires, mais certaines, comme la rénine, les facteurs du complément et les facteurs de la coagulation, sont sécrétées de façon active dans la circulation sanguine, où elles accomplissent leurs fonctions physiologiques. La détermination d'activités enzymatiques tissulaires pour le diagnostic des erreurs innées du métabolisme est abordée au chapitre 16.

Une faible proportion de l'activité enzymatique intracellulaire se retrouve dans le sang, en conséquence de l'activité cellulaire normale. En cas de dommages cellulaires, la libération d'enzymes s'accroît et les activités sanguines correspondantes augmentent. Cependant, de telles augmentations ne sont pas toujours dues à des dommages tissulaires. Les autres causes possibles comprennent :

- l'augmentation de l'activité cellulaire ;
- la prolifération cellulaire (par exemple néoplasique) ;
- l'augmentation de la synthèse enzymatique (induction enzymatique) ;
- l'obstacle à la sécrétion ;
- la diminution de la clairance.

On connaît assez mal le catabolisme des enzymes. Les petites molécules, comme l'amylase, sont filtrées par les glomérules mais la plupart des enzymes sont probablement éliminées par les cellules réticulo-endothéliales. L'activité amylase plasmatique augmente dans l'insuffisance rénale aiguë mais, en général, les modifications de la clairance rénale ne sont pas considérées comme des causes importantes de variation des activités enzymatiques plasmatiques.

Activité enzymatique

Les réactifs disponibles reposent généralement sur la détermination de l'*activité* catalytique de l'enzyme, plutôt que de la *concentration* de la protéine enzymatique elle-même. Comme chaque molécule d'enzyme peut catalyser la réaction de plusieurs molécules de substrat, la détermination de l'activité correspondante a une grande sensibilité. Il est cependant important que les conditions analytiques soient optimisées et standardisées pour avoir des résultats fiables et reproductibles.

Les intervalles de référence des activités enzymatiques plasmatiques dépendent des conditions opératoires, par exemple de la température, et peuvent être également soumis à des facteurs de variation physiologiques. Il est donc important de connaître les intervalles de référence du laboratoire exécutant et les conditions physiologiques lors du prélèvement lorsque l'on interprète des résultats d'enzymologie. Les intervalles mentionnés dans cet ouvrage (voir p. 353) sont ceux du laboratoire de William J. Marshall et ne correspondent pas obligatoirement à la pratique du lecteur.

Inconvénients des mesures d'activité enzymatique

L'application des mesures d'activité enzymatique au diagnostic clinique, dans le contexte des dommages tissulaires, se heurte au manque de spécificité tissulaire ou cellulaire des enzymes. La plupart des enzymes sont présentes dans différents tissus, de sorte que l'augmentation d'une activité enzymatique plasmatique peut refléter indistinctement l'atteinte d'un ou de plusieurs tissus. Ce problème peut être contourné de deux façons : premièrement, différents tissus peuvent contenir (et donc libérer, en cas d'altération) deux enzymes ou plus dans des proportions différentes ; ainsi, l'alanine et l'aspartate aminotransférases sont toutes les deux présentes dans les muscles cardiaque et squelettique, et dans les hépatocytes, mais il y a en fait très peu d'alanine aminotransférase dans les deux types musculaires ; deuxièmement, quelques enzymes existent sous différentes formes (isoformes), appelées trivialement isoenzymes (bien que, au sens strict du terme, le terme « isoenzyme » fasse référence exclusivement à une isoforme génétiquement déterminée). Les isoformes sont souvent caractéristiques d'un tissu particulier ; bien que l'activité catalytique soit en principe similaire, elles diffèrent souvent par une autre propriété, comme la stabilité thermique ou la sensibilité aux inhibiteurs.

Après une atteinte tissulaire, l'activité plasmatique des enzymes intracellulaires augmente, au fur et à mesure de leur libération par les cellules endommagées, et ensuite diminue, du fait de leur catabolisme. Il est donc important de considérer le moment du prélèvement sanguin, par rapport au dommage en question. Si le prélèvement est réalisé trop tôt, le délai peut être insuffisant pour objectiver le passage des enzymes dans la circulation, et s'il est réalisé trop tard, les enzymes peuvent être totalement éliminées (voir cas clinique 21.1). Comme pour toutes les techniques diagnostiques, les résultats d'enzymologie plasmatique sont à interpréter à la lumière des données cliniques et de toute information disponible, et on doit toujours avoir leurs limitations à l'esprit.

Dans les figures 13.13 à 13.15, des variations caractéristiques d'activités enzymatiques dans diverses situations sont données. Des variations plus ou moins importantes surviennent bien sûr en fonction de la sévérité des cas.

Phosphatase alcaline (PAL)

Cette enzyme est présente à concentration élevée dans le foie, l'os (ostéoblastes), le placenta et l'épithélium intestinal. Ces tissus contiennent chacun des isoenzymes spécifiques (strictement, des isoformes) des PAL. Les augmentations pathologiques de l'activité PAL sont rencontrées le plus souvent dans les syndromes de cholestase hépatique et dans les pathologies osseuses caractérisées

par une augmentation de l'activité ostéoblastique (par exemple dans la maladie de Paget et l'ostéomalacie).

Les causes d'élévation de l'activité PAL plasmatique sont résumées à la figure 13.13. On observe des augmentations physiologiques au cours de la grossesse, dues à l'isoenzyme placentaire, et pendant l'enfance (en période de croissance osseuse), dues à l'isoenzyme osseuse. L'activité PAL plasmatique est élevée à la naissance puis diminue rapidement par la suite. Cependant, elle reste 2 à 3 fois plus élevée que l'activité normale adulte et augmente à nouveau au moment du pic de croissance de l'adolescence, avant de redescendre au niveau des valeurs adultes lorsque la croissance osseuse est terminée (figure 13.14). L'activité PAL plasmatique est parfois modérément élevée chez les personnes âgées apparemment en bonne santé. Cela peut refléter l'incidence élevée des formes modérées, subcliniques de la maladie de Paget chez les personnes âgées. On peut observer des élévations de l'activité PAL jusqu'à 10 fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence dans les formes sévères de maladie de Paget, dans le rachitisme, l'ostéomalacie et, parfois, dans les syndromes de cholestase hépatique. Des augmentations plus modérées sont toutefois plus fréquentes dans ces différentes situations (voir figure 13.13). Notez que l'activité PAL n'est pas augmentée dans l'ostéoporose non compliquée, tant qu'il n'y a pas eu de fracture.

L'activité PAL est fréquemment élevée dans les pathologies malignes ; elle peut être d'origine osseuse ou hépatique et est associée à la présence d'une tumeur primaire ou secondaire de ces tissus. Un certain nombre d'isoformes PAL, apparemment spécifiques et sécrétées par les cellules tumorales elles-mêmes, ont également été décrites. La plus connue est l'isoenzyme Regan, qui présente une stabilité thermique comparable à celle des PAL placentaires et que l'on trouve dans certains cas de carcinomes bronchiques.

L'activité PAL fait souvent partie de profils biochimiques et il n'est pas rare de trouver une activité augmentée en l'absence de toute évidence clinique de pathologie osseuse ou hépatique, ou d'autres anomalies biochimiques. Pour établir la cause de cette augmentation, il est évidemment nécessaire d'en préciser l'origine tissulaire. Cela est réalisé en déterminant les isoenzymes spécifiques des PAL. Il s'agit de techniques de séparation et de quantification diverses, incluant l'électrophorèse et l'inactivation thermique différentielle. Un autre procédé moins fiable est de déterminer parallèlement l'activité γ-glutamyl-transférase plasmatique. Cette enzyme est présente dans le foie mais pas dans l'os. Son activité plasmatique est souvent (mais pas toujours) augmentée quand il y a un excès de PAL d'origine hépatique dans le plasma.

Causes d'élévation de l'activité phosphatase alcaline plasmatique

Physiologiques
Grossesse (dernier trimestre)
Enfance

Pathologiques
Souvent > 5 × LSN
- Maladie de Paget
- Ostéomalacie, rachitisme
- Cholestase (intra- et extrahépatique)
- Cirrhose

Classiquement < 5 × LSN
- Tumeurs osseuses (primaires et secondaires)
- Ostéodystrophie rénale
- Hyperparathyroïdie primaire avec atteinte osseuse
- Guérison de fracture
- Ostéomyélite
- Lésions hépatiques envahissantes (tumeur, abcès)
- Affections infiltrantes hépatiques
- Hépatite
- Affections inflammatoires de l'intestin

Figure 13.13 Causes d'élévation de l'activité phosphatase alcaline plasmatique. LSN : limite supérieure de la normale.

Aminotransférases

Deux aminotransférases sont utilisées dans le diagnostic et le suivi biologique : l'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT)*. La distribution tissulaire de ces deux enzymes est très large, mais l'ALAT n'est présente qu'en petites quantités, excepté dans le foie. Cependant, même au niveau hépatique, il y a environ 3 fois plus d'ASAT ; dans les muscles cardiaques et squelettiques, il y a 20 fois plus d'ASAT que d'ALAT.

Les causes d'augmentation de l'activité ASAT plasmatique sont indiquées sur la figure 13.15. Des activités très élevées, parfois au-delà de 100 fois la limite supérieure de la normale, sont observées dans les dommages tissulaires importants, comme l'hépatite aiguë, les écrasements musculaires et les hypoxies tissulaires. Toutefois, au cours d'une hépatite, le pic d'activité est le plus souvent 10 à 20 fois au-delà de la limite supérieure de la normale. Au cours de l'infarctus du myocarde, l'activité ASAT plasmatique commence à s'élever dans les 12 h qui suivent l'infarctus, atteint un pic à 10 fois la limite supérieure de la normale entre la 24e et la 36e h et ensuite diminue en 2 à 3 jours, s'il n'y a pas de dommage tissulaire cardiaque supplémentaire (voir p. 258).

Dans la plupart des situations où l'activité ASAT est élevée, il y a une élévation concomitante, mais propor-

* La lettre « T » désigne, dans cette abréviation, le terme « transaminase », bien que l'abréviation n'ait pas été changée et que le terme « transaminase » soit resté en pratique.

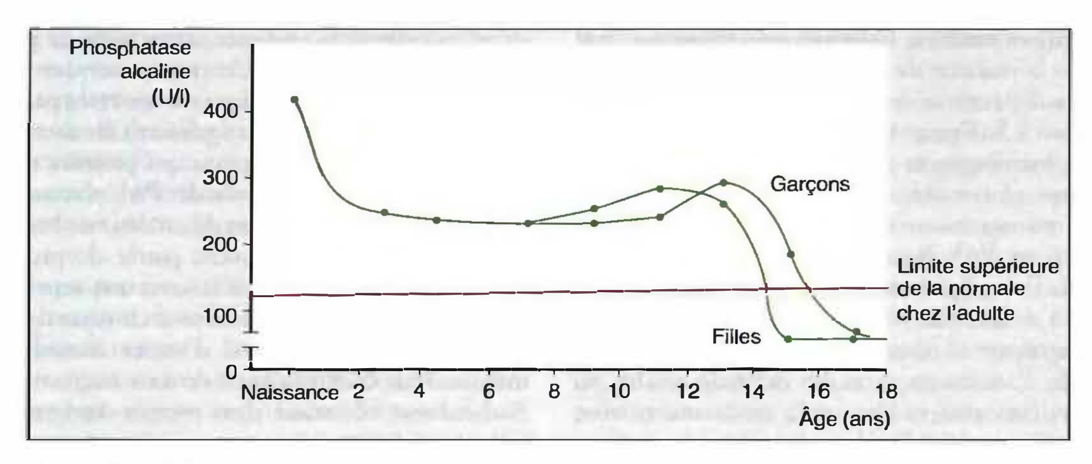


Figure 13.14 Activité phosphatase alcaline en fonction de l'âge, au cours de l'enfance et de l'adolescence. Les valeurs données sont des moyennes ; les pics observés entre 10 et 16 ans correspondent à la période de croissance pubertaire, avec des taux allant parfois jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale chez l'adulte.

tionnellement plus modeste, de l'activité ALAT. Toutefois, au cours d'une hépatite, l'activité ALAT plasmatique peut dépasser celle de l'ASAT. L'ASAT est souvent un paramètre constitutif des profils biochimiques réalisés sur les automates de laboratoire. Il est peu fréquent de trouver incidemment des activités supérieures à 20 fois la limite haute de l'intervalle de référence ; cela est plus vraisemblable dans la phase prodromique d'une hépatite virale. On rencontre souvent des activités à 2 fois la limite supérieure de la normale chez des individus ne présentant pas de signes cliniques d'atteinte tissulaire. Dans ce contexte, on peut rechercher un alcoolisme ou une stéatose hépatique non alcoolique. L'ASAT ne possède pas d'isoenzymes spécifiques d'un tissu particulier et s'il n'y a pas d'autres anomalies biochimiques associées, ni d'étiologie évidente liée à l'augmentation de l'activité, l'attitude à adopter est de répéter l'analyse au bout d'une à deux semaines.

Causes d'élévation de l'activité aspartate aminotransférase plasmatique

Souvent > 10 × LSN
- Hépatite aiguë ou nécrose hépatique
- Écrasements musculaires
- Hypoxie tissulaire sévère
- (Activités dépassant parfois 100 × LSN dans ces situations)

5–10 × LSN
- Infarctus du myocarde
- Postchirurgie, post-traumatisme
- Pathologies du muscle squelettique
- Cholestase
- Hépatite chronique

Classiquement < 5 × LSN
- Physiologique (nouveau-nés)
- Autres pathologies hépatiques
- Pancréatite
- Hémolyse (in vivo et in vitro)

Figure 13.15 Causes d'élévation de l'activité aspartate aminotransférase plasmatique. L'activité alanine aminotransférase plasmatique s'élève dans les mêmes proportions au cours des pathologies hépatiques, mais à un moindre degré dans les autres affections. LSN : limite supérieure de la normale.

γ-glutamyl-transférase (γ-GT)

Cette enzyme est présente à fortes concentrations dans le foie, le rein et le pancréas. La détermination de son activité plasmatique constitue un marqueur sensible de la pathologie hépatobiliaire, bien qu'elle ne permette pas de différencier les pathologies cholestatiques et hépatocellulaires. Au cours d'une obstruction biliaire, l'activité γ-GT plasmatique peut s'élever avant celle de la phosphatase alcaline.

L'activité γ-GT plasmatique s'élève en l'absence de pathologie hépatique chez de nombreux patients traités par des anticonvulsivants comme la phénytoïne et le phénobarbital ; la rifampicine, utilisée dans le traitement de la tuberculose, peut avoir un effet similaire. Il s'agit d'un exemple d'induction enzymatique. L'élévation de l'activité γ-GT n'est pas due à un dommage tissulaire mais à une augmentation de la production de l'enzyme dans les cellules, avec pour conséquence une augmentation de la quantité libérée lors du cycle cellulaire normal.

L'activité plasmatique γ-GT est souvent très élevée chez les patients présentant une pathologie hépatique d'origine alcoolique, mais elle peut être également élevée, en relation avec le phénomène d'induction enzymatique, chez un sujet sain consommant de l'alcool, en l'absence de tout autre évidence de dommages hépa-

tiques. Jusqu'à 70 % des gens présentent, dans ces conditions, une activité enzymatique élevée, mais on doit aussi considérer les autres circonstances d'élévation (voir figure 13.16) ; par ailleurs, une proportion significative d'individus alcooliques présente des activités plasmatiques normales. L'activité γ-GT plasmatique peut rester élevée jusqu'à 3 à 4 semaines après l'arrêt de toute consommation alcoolique, même en l'absence de dommages hépatiques.

Lactate déshydrogénase (LDH)

Cette enzyme tissulaire se présente sous forme d'un tétramère. Deux monomères, H et M, se combinent selon différentes proportions, de sorte qu'il existe 5 isoenzymes de la LDH.

On trouve une augmentation de l'activité LDH plasmatique dans une grande variété de pathologies comprenant les atteintes aiguës du foie, du muscle squelettique et des reins, et aussi dans les anémies mégaloblastiques et hémolytiques. Chez les patients présentant un lymphome, l'élévation de l'activité LDH plasmatique est un marqueur de mauvais pronostic. Il y a une corrélation entre l'activité enzymatique et le volume tumoral, de sorte que des mesures répétées peuvent être utiles pour suivre la réponse au traitement.

Dans le muscle cardiaque et les globules rouges, LDH_1 (H_4) est l'isoenzyme qui prédomine. Son activité catalytique, mesurée sur le substrat α-hydroxybutyrate (plutôt que le lactate), est plus grande que celle des autres isoenzymes, de sorte qu'on l'appelle également α-hydroxybutyrate déshydrogénase (HBDH). Le rapport $HBDH/LDH_1$ augmente tardivement après un infarctus du myocarde (voir figure 14.14), et sa détermination n'a pas d'intérêt pratique dans la prise en charge de cette pathologie. Une élévation de l'activité plasmatique (due à la libération par les globules rouges) survient au cours des crises hémolytiques de la drépanocytose, et la détermination de l'activité LDH peut être intéressante lorsque l'on suspecte ce diagnostic.

Créatine-kinase (CK)

La forme active de cette enzyme est un dimère ; il y a deux monomères, M et B. Trois isoenzymes, BB, MM et MB, peuvent donc se former. BB est localisée principalement au cerveau. La CK présente normalement dans le plasma est essentiellement sous forme MM. Même en cas d'atteinte cérébrale sévère, la contribution de l'isoenzyme BB à l'activité plasmatique est minime. Les élévations de l'activité CK plasmatique résultent classiquement d'atteintes des muscles squelettique ou cardiaque (voir figure 13.17). La CK du muscle squelettique est presque entièrement sous forme MM ; dans le muscle cardiaque, l'isoenzyme MB peut représenter jusqu'à 30 %. En cas d'élévation de l'activité CK plasmatique, si plus de 5 % de l'activité totale sont dus à l'isoenzyme MB, il y a une forte présomption d'atteinte cardiaque. L'intérêt diagnostique des mesures d'activité CK est abordé dans les chapitres 14 et 15.

La CK-MB peut être évaluée soit par mesure de l'activité enzymatique en présence d'un anticorps inhibant

Quelques causes d'élévation de l'activité γ-glutamyl-transférase plasmatique
Souvent > 10 × LSN
Cholestase
Pathologies hépatiques d'origine alcoolique
5–10 × LSN
Hépatite (aiguë et chronique)
Cirrhose (sans cholestase)
Autres pathologies hépatiques
Pancréatite
Classiquement < 5 × LSN
Prise alcoolique excessive
Médicaments inducteurs enzymatiques
Insuffisance cardiaque congestive

Figure 13.16 Quelques causes d'élévation de l'activité γ-glutamyl-transférase plasmatique. Des élévations inférieures à 5 × LSN sont fréquentes et traduisent probablement des effets secondaires hépatiques. La γ-glutamyl-transférase n'est généralement pas augmentée dans les lésions hépatiques envahissantes, tant que la fonction hépatique est normale. LSN : limite supérieure de la normale.

Causes d'élévation de l'activité créatine-kinase plasmatique
Souvent > 10 × LSN
Polymyosite
Rhabdomyolyse (par exemple traumatisme. hyperthermie maligne)
Dystrophie musculaire de Duchenne
Infarctus du myocarde
5–10 × LSN
Postchirurgie
Traumatisme des muscles squelettiques
Exercice physique important
Convulsions du grand mal
Myosite
Dystrophie musculaire de Duchenne
Classiquement < 5 × LSN
Physiologique (Afro-Antillais)
Hypothyroïdie
Causes iatrogènes (statines)

Figure 13.17 Causes d'élévation de l'activité créatine-kinase plasmatique. On peut rencontrer des activités de l'ordre de 100 × LSN dans les rhabdomyolyses. LSN : limite supérieure de la normale.

la sous-unité M, soit par dosage de la masse de l'enzyme par méthode immunologique de type sandwich. Dans le plasma, le résidu lysine terminal du polypeptide CK-M est coupé par une carboxypeptidase. Cela n'affecte pas l'activité enzymatique mais modifie la charge du polypeptide et, ainsi, la mobilité électrophorétique de l'enzyme. Les trois formes possibles de CK-MM sont appelées isoformes : CK-MM3 est composée de deux polypeptides CK-M intacts ; dans CK-MM1, les deux polypeptides n'ont plus de lysine terminale ; CK-MM2 présente un polypeptide de chaque type. Une augmentation du rapport CK-MM3/CK-MM1 survient plus précocement que les autres modifications enzymatiques au cours de l'infarctus du myocarde (2 à 5 h après l'apparition de la douleur thoracique). Cependant, la mesure des isoformes de CK est techniquement délicate et peu de laboratoires la pratiquent en routine.

Amylase

Cette enzyme est localisée dans les glandes salivaires et le pancréas exocrine, et on peut différencier des isoenzymes spécifiques de chaque tissu par électrophorèse ou par utilisation d'inhibiteurs.

L'activité amylase plasmatique est classiquement élevée, jusqu'à 5 fois ou même parfois plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, dans les pancréatites aiguës. Son utilisation à visée diagnostique, chez les patients présentant un syndrome abdominal aigu et dans toutes les autres causes d'élévation de l'activité, est abordée au chapitre 6.

Cholinestérase

Cette enzyme est sécrétée par le foie dans la circulation sanguine et son activité plasmatique est abaissée dans les pathologies hépatiques chroniques. Elle est toutefois rarement mesurée dans cette indication. L'activité cholinestérase plasmatique est également diminuée dans l'empoisonnement par les organophosphorés. Il y a une diminution physiologique de l'activité au cours de la grossesse.

L'intérêt de cette enzyme réside principalement dans sa capacité d'hydrolyse d'une substance myorelaxante, largement utilisée en anesthésie, appelée succinylcholine. De temps en temps, on trouve des patients chez qui les effets de cette substance, qui paralyse la respiration, persistent plusieurs heures après l'administration (apnée due à la succinylcholine). Beaucoup de ces patients ont une activité cholinestérase anormale.

On a identifié quatre variants enzymatiques sur la base de l'activité de l'enzyme en présence d'inhibiteurs : normal, résistant à la dibucaïne, résistant au fluorure et inactif. Les homozygotes normaux (génotype $E_1^u E_1^u$) représentent 95 % de la population, et les hétérozygotes pour la résistance à la dibucaïne ($E_1^u E_1^a$), 4 %. Ces individus n'ont généralement pas de réaction anormale à la succinylcholine, mais les homozygotes, à cause de la résistance à la dibucaïne ($E_1^a E_1^a$) (0,05 %), ont un risque de développer un syndrome apnéique, comme les patients qui produisent une enzyme inactive ($E_1^s E_1^s$). Les individus présentant une réactivité anormale à la succinylcholine, ainsi que leurs parents, devraient être dépistés à la recherche d'une activité cholinestérase altérée, afin que l'on n'utilise pas la succinylcholine en cas d'anesthésie.

Résumé

- La protéine la plus abondante du plasma est l'**albumine**, qui est synthétisée dans le foie. Par sa contribution à la **pression oncotique plasmatique**, l'albumine joue un rôle important dans la distribution du liquide extracellulaire entre les compartiments intra- et extravasculaires. Elle est aussi un important **transporteur protéique** pour différentes hormones, les médicaments, les acides gras non estérifiés, la bilirubine non conjuguée et de nombreux ions. Toutefois, sa concentration est affectée par tant de processus pathologiques (diminution dans les pathologies hépatiques chroniques, les fuites protéiques, la malabsorption, après un traumatisme ou lorsque la perméabilité capillaire est augmentée) que l'on doit toujours l'interpréter avec précaution.
- La plupart des autres protéines plasmatiques sont appelées collectivement les globulines. Les **immunoglobulines** sont synthétisées par les plasmocytes et constituent la **défense humorale du système immunitaire**. Des cinq classes principales individualisées, les plus abondantes sont les IgG, les IgM et les IgA. Les IgM sont produites principalement au cours de la réponse immunitaire primaire et restent essentiellement dans le compartiment vasculaire ; les IgG sont impliquées dans la réponse secondaire et sont distribuées dans le liquide extracellulaire ; les IgA sont sécrétées au niveau de la surface des muqueuses. L'augmentation des immunoglobulines totales est caractéristique des syndromes inflammatoires chroniques et des pathologies auto-immunes. Le dosage des immunoglobulines est important dans le diagnostic des déficits immunitaires. La détermination d'**autoanticorps spécifiques** est d'une grande valeur dans l'exploration des pathologies auto-immunes et infectieuses.
- Les **myélomes** sont des tumeurs plasmocytaires malignes, qui produisent de grandes quantités d'immunoglobulines identiques, monoclonales ou de fragments d'immunoglobulines, désignés sous le terme de **paraprotéines**. L'électrophorèse des protéines du sérum et de l'urine est indispensable pour la détection de ces paraprotéines, mais le dosage spécifique de la protéine ou des protéines en question est également nécessaire. Les

caractéristiques métaboliques du myélome comprennent l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie et l'hyperuricémie. Les patients présentent fréquemment une anémie et un déficit immunitaire. Les causes de décès sont souvent liées à des infections ou à l'insuffisance rénale.

- Les **autres protéines plasmatiques** comprennent les facteurs de la coagulation, les facteurs du complément et diverses protéines de transport, par exemple la *thyroxine-binding globulin*, la transcortine, la sex *hormone-binding globulin*, la transferrine et la céruléoplasmine. La concentration de certaines protéines augmente au cours de la réaction inflammatoire aiguë. Ces **protéines de la phase aiguë** comprennent l'α_1-antitrypsine, la **protéine C-réactive** et l'haptoglobine. Le dosage de la protéine C-réactive est utilisé dans le suivi des pathologies caractérisées par la survenue d'épisodes d'inflammation aiguë, comme la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. L'**α_1-antitrypsine** est un inhibiteur de protéase ; le déficit héréditaire en cette protéine peut entraîner une hépatite néonatale, susceptible d'évoluer en cirrhose, et un emphysème chez les adultes, en particulier les fumeurs.
- Les **cytokines** constituent un vaste groupe de peptides de régulation autocrine et paracrine, qui modulent l'activité du système immunitaire et sont impliqués dans la coordination de l'inflammation aiguë et de la réponse immunitaire.
- Les **enzymes** du plasma comprennent celles qui y exercent une fonction physiologique, par exemple la rénine et les facteurs de la coagulation, et celles qui ont été libérées par les cellules à la suite d'un dommage tissulaire ou en conséquence du cycle cellulaire normal. L'enzymologie clinique concerne principalement cette dernière catégorie ; la mesure d'une activité enzymatique plasmatique peut apporter des informations utiles sur l'origine et l'étendue de dommages tissulaires. On peut citer par exemple la **créatine-kinase**, qui est libérée par le muscle cardiaque après un infarctus du myocarde ou par le muscle squelettique en cas d'atteinte musculaire, et les **aminotransférases**, largement distribuées et libérées dans le sang au cours de diverses pathologies, comme les hépatites, l'infarctus du myocarde et l'atteinte des muscles squelettiques.
- Quelques enzymes plasmatiques mesurées dans un but diagnostique présentent une spécificité tissulaire, mais lorsqu'il n'y a pas de contexte clinique évident permettant d'expliquer l'élévation de l'activité, le dosage des **isoenzymes** (variants moléculaires des enzymes présentant une activité catalytique similaire mais une structure chimique différente, de sorte que l'on peut les différencier, par exemple, par des méthodes immunochimiques ou électrophorétiques) peut donner cette information. Ainsi, le dosage des isoenzymes des PAL permet de définir si l'élévation d'activité est d'origine hépatique, osseuse ou autre, et le dosage des isoenzymes de la créatine-kinase, de faire la différence entre une origine cardiaque ou musculaire (muscle strié squelettique). Une autre possibilité pour améliorer la spécificité est de mesurer l'activité de plusieurs enzymes, car la concentration relative des enzymes, et donc la quantité libérée en cas de dommages tissulaires, varie d'un tissu à l'autre.
- En dépit du manque de spécificité, la mesure des activités enzymatiques plasmatiques est un outil de dépistage très sensible des dommages tissulaires et peut être extrêmement utile dans le suivi de pathologies comme les hépatites ou la maladie de Paget, même si le diagnostic a été posé par d'autres approches.

Chapitre 14

LIPIDES, LIPOPROTÉINES ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

INTRODUCTION

Les principaux lipides du plasma sont les acides gras, les triglycérides, le cholestérol et les phospholipides. Les autres composés, solubles dans les solvants des graisses, présents en plus petites quantités mais d'une importance physiologique considérable, correspondent aux hormones stéroïdiennes et aux vitamines liposolubles ; celles-ci sont abordées dans les chapitres 8 et 20, respectivement.

Des concentrations plasmatiques élevées en lipides, particulièrement en cholestérol, sont associées par un lien de causalité à la pathogenèse de l'athérosclérose, le processus responsable de la plupart des maladies cardiovasculaires (maladies coronariennes, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques). Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité en France et au Royaume-Uni : environ un quart des décès (plus chez les femmes que chez les hommes) est imputable à la pathologie coronarienne. La plupart des sujets affectés ont

moins de 60 ans. La prise en charge efficace de l'hypercholestérolémie et des autres facteurs de risque a démontré tous ses bénéfices dans la réduction de la mortalité cardiovasculaire.

TRIGLYCÉRIDES, CHOLESTÉROL ET PHOSPHOLIPIDES

On devrait appeler les triglycérides « triacylglycérols », terme plus juste sur le plan chimique mais peu usuel en pratique clinique, de sorte qu'on utilisera dans ce livre l'expression la plus familière. Ils sont constitués par une molécule de glycérol estérifiée par trois acides gras à longue chaîne, comme l'acide stéarique (18 atomes de carbone) ou l'acide palmitique (16 atomes de carbone). Les triglycérides sont présents dans l'alimentation, et peuvent être synthétisés par le foie et le tissu adipeux pour constituer des réserves énergétiques ; celles-ci peuvent être mobilisées si nécessaire, par exemple au cours du jeûne. Bien que la majorité des acides gras de l'organisme soient saturés, certains acides gras insaturés sont importants, en tant que précurseurs des prostaglandines et dans l'estérification du cholestérol. Les triglycérides qui contiennent des acides gras saturés et insaturés sont des constituants importants des membranes cellulaires.

Le cholestérol joue également un rôle essentiel dans la structure des membranes, et il est le précurseur des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires. Le cholestérol est présent dans la ration alimentaire, et peut être synthétisé par le foie selon un mécanisme soumis à une régulation métabolique très fine. Le cholestérol est excrété dans la bile en l'état, ou après transformation en acides biliaires.

Les phospholipides ont une structure comparable à celle des triglycérides, mais un résidu acide gras est remplacé par un phosphate et une base azotée.

Parce qu'ils ne sont pas solubles dans l'eau, les lipides sont transportés dans le plasma en association avec des protéines. L'albumine est le principal transporteur des acides gras non estérifiés (AGNE) ; les autres lipides circulent sous forme de complexes appelés lipoprotéines. Elles sont constituées par un cœur apolaire de triglycérides et d'esters de cholestérol, entouré par une couche de phospholipides, de cholestérol et de protéines appelées apoprotéines (figure 14.1). Celles-ci sont d'une grande importance structurale et métabolique (figure 14.2).

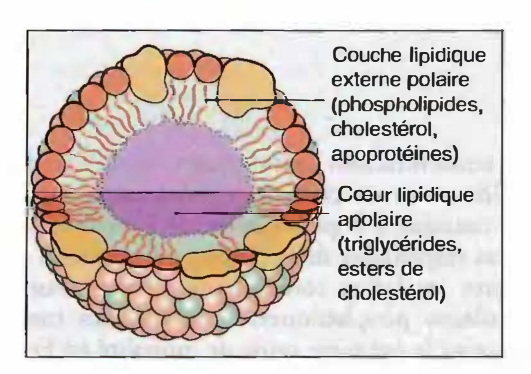


Figure 14.1 Représentation de la composition d'une lipoprotéine. La coupe montre le cœur apolaire constitué d'esters de cholestérol et de triglycérides, entouré de phospholipides et d'apoprotéines.

Apoprotéines	Fonctions
A-I	Active la LCAT Rôle structural (dans les HDL)
A-II	Inhibe la LH à haute concentration Rôle structural (dans les HDL)
B-100	Rôle structural (dans les LDL et les VLDL) Ligand du récepteur LDL
B-48	Rôle structural (dans les chylomicrons)
C-I	Cofacteur de la LCAT
C-II	Active la LPL
C-III	Inhibe la LPL Inhibe la clairance des chylomicrons et des particules résiduelles de VLDL
E	Ligand récepteurs LDL et remnants

Figure 14.2 Fonctions des principales apoprotéines. Les abréviations sont explicitées dans le texte. CM : chylomicrons ; LH : lipase hépatique ; LPL : lipoprotéine lipase.

CLASSIFICATION DES LIPOPROTÉINES

Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité, selon leur comportement en ultracentrifugation. Leur densité augmente, des chylomicrons (présentant la densité la plus basse), en passant par les lipoprotéines de très basse densité (*very low density lipoproteins* [VLDL]), les lipoprotéines de densité intermédiaire (*intermediate density lipoproteins* [IDL]) et de basse densité (*low density lipoproteins* [LDL]), jusqu'aux lipoprotéines de haute densité (*high density lipoproteins* [HDL]). Les HDL peuvent aussi être séparées, sur la base de leur densité, en deux sous-classes distinctes sur le plan métabolique, les HDL2 (densité 1,064–1,125) et les HDL3 (densité 1,126–1,21). On peut aussi individualiser différentes sous-classes de LDL (LDL-1, 2 et 3, dans l'ordre de densité croissante). Les IDL ne sont retrouvées physiologiquement qu'en petites quantités dans le sang circulant, mais peuvent s'accumuler dans certaines pathologies du métabolisme des lipoprotéines. Cette classification est présentée dans la figure 14.3 et les proportions relatives en lipides et en apoprotéines dans la figure 14.4. Cependant, il est important de savoir que la composition des lipoprotéines circulantes n'est pas fixe. Elles sont en permanence dans une dynamique d'échanges entre leurs différentes classes. Leurs fonctions principales sont résumées dans la figure 14.3 et discutées en détail aux paragraphes suivants.

Classification et caractéristiques des lipoprotéines					
Lipoprotéines	**Densité (g/ml)**	**Diamètre moyen (nm)**	**Mobilité électrophorétique**	**Origine**	**Fonction principale**
Chylomicrons	< 0,95	500	Reste au dépôt	Intestin	Transport des triglycérides exogènes
VLDL	0,96–1,006	43	pré-β	Foie	Transport des triglycérides endogènes
IDL	1,007–1,019	27	*Broad β*	Catabolisme des VLDL	Précurseur des LDL
LDL	1,02–1,063	22	β	Catabolisme des VLDL, via les IDL	Transport du cholestérol
HDL	1,064–1,21	8	α	Foie, intestin ; catabolisme des CM et VLDL	Transport reverse du cholestérol

Figure 14.3 Classification et caractéristiques des lipoprotéines.

La lipoprotéine (a), ou Lp (a), est une lipoprotéine atypique de fonction inconnue. Elle est plus grosse et plus dense que les LDL mais présente une composition similaire, avec en plus une molécule d'apo (a) pour chaque molécule d'apo B-100. L'apo (a) présente une grande homologie avec le plasminogène. La concentration plasmatique de Lp (a) varie considérablement d'un individu à l'autre, de 0 à 1000 mg/l. Une concentration élevée de Lp (a) semble être un facteur indépendant de risque cardiovasculaire. Les traitements usuels qui abaissent le cholestérol LDL ont peu d'effet sur la concentration en Lp (a).

MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

Chylomicrons

Les chylomicrons (figure 14.5) se forment à partir des lipides alimentaires (principalement les triglycérides, mais aussi le cholestérol) dans les entérocytes ; ils passent dans la lymphe et gagnent la circulation systémique par le canal thoracique. Les chylomicrons constituent la principale forme de transport des lipides exogènes (alimentaires). Les triglycérides représentent 90 % de leurs constituants lipidiques. Les triglycérides sont libérés des chylomicrons par l'action d'une enzyme, la lipoprotéine lipase (LPL), localisée au niveau de la lumière de l'endothélium capillaire dans le tissu adipeux, les muscles cardiaque et squelettique, et les glandes mammaires, avec pour résultat la libération d'acides gras libres utilisables comme source d'énergie par ces tissus ou, après réestérification en triglycérides, comme réserve énergétique. La LPL est activée par l'apo C-II.

L'apo A et l'apo B-48 sont synthétisées au niveau intestinal et présentes dans les chylomicrons nouvellement formés ; l'apo C-II et l'apo E sont transférées aux chylomicrons depuis les HDL. Au fur et à mesure que les triglycérides des chylomicrons sont hydrolysés par action de la lipoprotéine lipase, ceux-ci deviennent plus petits ; le cholestérol, les phospholipides, l'apo A et l'apo C-II sont libérés de la surface des particules et captés par les HDL. Le cholestérol estérifié est transféré aux remnants

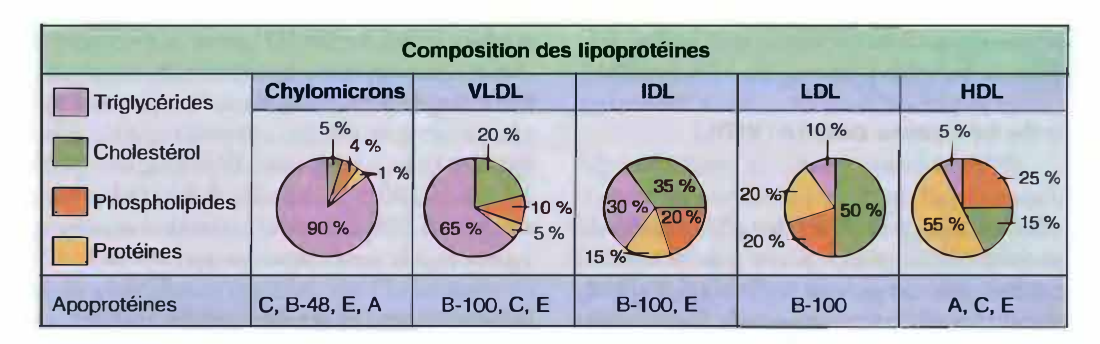


Figure 14.4 Composition des lipoprotéines ; bien que la composition soit similaire au sein de chaque classe, les lipoprotéines sont hétérogènes et les pourcentages donnés sont par conséquent approximatifs. La composition donnée pour les HDL correspond à celle des HDL3 ; les HDL2 contiennent moins de protéines et plus de lipides. Seules les principales apoprotéines sont indiquées.

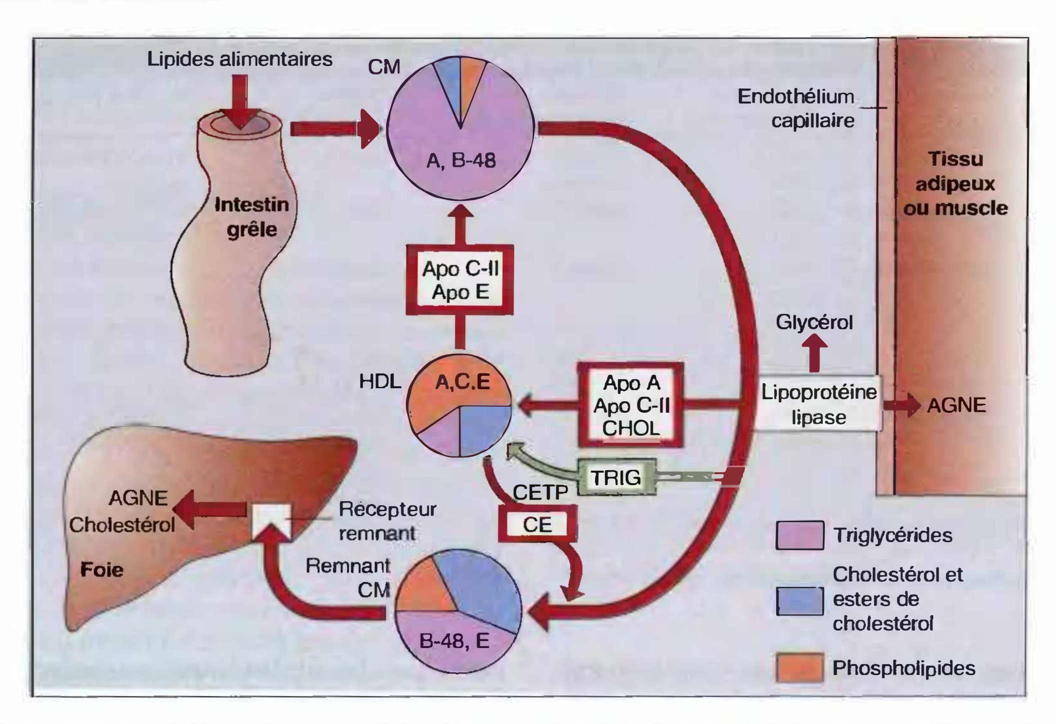


Figure 14.5 Les chylomicrons (CM) transportent les triglycérides alimentaires aux tissus et sont hydrolysés sous l'action de la lipoprotéine lipase. Les particules résiduelles ou remnants sont épurées par le foie. Elles se lient à des récepteurs des remnants (qui reconnaissent l'apo E) au niveau des cellules hépatiques, sont internalisées et catabolisées. Les apoprotéines A et B-48 sont synthétisées dans les cellules intestinales ; l'apo C et l'apo E sont cédées, comme les esters de cholestérol (CE), par les HDL. L'apoprotéine C-II active la lipoprotéine lipase. Au fur et à mesure de l'hydrolyse des triglycérides au sein des chylomicrons, l'apo A, l'apo C, le cholestérol et les phospholipides sont libérés de la surface et transférés aux HDL qui estérifient le cholestérol. Des esters de cholestérol sont transférés en retour aux remnants en échange de triglycérides par la *cholesterol ester transport protein* (CETP). AGNE : acides gras non estérifiés.

(résidus) de chylomicrons à partir des HDL, en échange de triglycérides, par la *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Les remnants de chylomicrons, appauvris en triglycérides et enrichis en esters de cholestérol, sont épurés de la circulation sanguine par les cellules hépatiques parenchymateuses. Cette captation hépatique dépend de la reconnaissance de l'apo E par des récepteurs hépatiques spécifiques des remnants (appelés aussi récepteurs LRP [*LDL-related receptor protein*]).

Bien que leur fonction principale soit le transport des lipides alimentaires, les chylomicrons transportent aussi le cholestérol de l'alimentation et les vitamines liposolubles au foie. À l'état physiologique, on ne détecte pas de chylomicrons dans le plasma des sujets à jeun (après 12 h de jeûne).

Lipoprotéines de très basse densité (VLDL)

Les VLDL (figure 14.6) sont majoritairement constituées par les triglycérides synthétisés dans le foie, soit de novo, soit par réestérification des acides gras libres. Les VLDL contiennent aussi un peu de cholestérol, l'apo B, l'apo C et l'apo E ; l'apo E et une partie de l'apo C leur sont transférées à partir des HDL circulantes.

Les VLDL sont la principale forme de transport des triglycérides endogènes et leur métabolisme est, du moins au départ, semblable à celui des chylomicrons, avec l'hydrolyse des triglycérides par action de la LPL. Au fur et à mesure que les particules de VLDL deviennent plus petites, les phospholipides, le cholestérol libre et les apoprotéines sont libérés de leur surface et captés par les HDL, de sorte que les VLDL se transforment en lipoprotéines plus denses, les IDL. Le cholestérol qui a été transféré aux HDL est estérifié et les esters de cholestérol retournent aux IDL par action de la CETP, en échange de triglycérides. D'autres molécules de triglycérides sont hydrolysées par la triglycéride lipase hépatique (LH), localisée à la surface de l'endothélium des capillaires hépatiques, et les IDL sont alors converties en LDL, composées majoritairement d'esters de cholestérol, d'apo B-100 et de phospholipides. Une partie des IDL est captée par le foie via les récepteurs LDL. Ces récepteurs, appelés aussi « récepteurs B, E », sont capables de se lier à l'apo B-100 et à l'apo E. À l'état physiologique, il y a très peu d'IDL dans la circulation en raison de leur captation rapide ou de leur conversion en LDL.

Lipoprotéines de basse densité (LDL)

Les LDL sont les principaux transporteurs de cholestérol, principalement dans sa forme estérifiée. Les LDL se

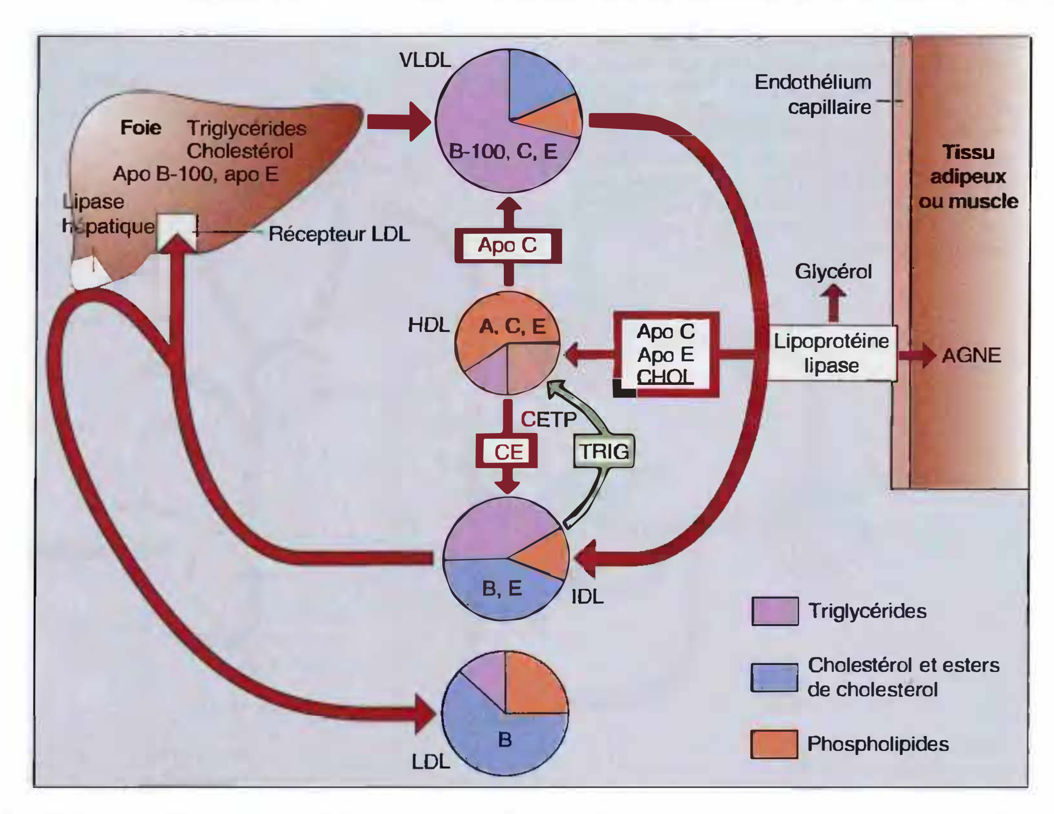


Figure 14.6 Les VLDL sont synthétisées dans le foie et transportent les triglycérides endogènes du foie vers les autres tissus, et sont hydrolysées par action de la lipoprotéine lipase. Dans le même temps, le cholestérol, les phospholipides, l'apo C et l'apo E sont libérés et transférés aux HDL. De cette façon, les VLDL sont converties en IDL. Le cholestérol est estérifié par les HDL et les esters de cholestérol (CE) sont transférés aux IDL par la *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Quelques IDL sont épurées par le foie mais, pour la plupart, l'hydrolyse des triglycérides se poursuit sous l'action de la lipase hépatique ; elles sont ainsi converties en LDL. De ce fait, les VLDL riches en triglycérides sont les précurseurs des LDL, qui contiennent principalement des esters de cholestérol et l'apo B-100. AGNE : acides gras non estérifiés.

forment à partir des VLDL via les IDL (figure 14.6). Les LDL peuvent passer par les jonctions intercellulaires entre les cellules endothéliales capillaires et se fixent aux récepteurs LDL des membranes cellulaires, qui reconnaissent l'apo B-100. Cette reconnaissance est suivie par l'internalisation et la dégradation lysosomale, avec libération de cholestérol libre (figure 14.7). Il peut aussi y avoir une synthèse de cholestérol dans ces tissus, mais l'enzyme limitante, l'HMG-CoA réductase (hydroxyméthylglutaryl CoA réductase), est inhibée par le cholestérol de sorte que, chez un adulte sain, il n'y a probablement pas de synthèse de cholestérol dans les cellules périphériques. Le cholestérol libre est également capable d'induire sa propre estérification en stimulant l'enzyme acyl CoA : cholestérol acyl transférase (ACAT).

Les récepteurs LDL sont saturables et soumis à un contrôle négatif sous l'effet de l'augmentation du cholestérol intracellulaire. Les macrophages, issus des monocytes circulants, peuvent capter les LDL par l'intermédiaire de récepteurs *scavengers* (éboueurs). Ce processus intervient à concentration normale en LDL, mais il est majoré en cas d'augmentation de la fraction LDL et par modification de ces lipoprotéines (par exemple par oxydation). La captation des LDL par les macrophages au niveau de la paroi artérielle est un événement important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Quand les macrophages sont surchargés en esters de cholestérol, ils se transforment en « cellules spumeuses », constituants bien connus des plaques d'athérome. Chez le nouveau-né, les concentrations plasmatiques en LDL sont bien plus faibles que chez l'adulte et la captation cellulaire du cholestérol est probablement entièrement sous médiation réceptoriale.

Les concentrations en LDL augmentent au cours de l'enfance et atteignent les valeurs adultes après la puberté.

Lipoprotéines de haute densité (HDL)

Les HDL (figure 14.8) sont synthétisées en premier lieu par le foie et, à un degré moindre, par les cellules de l'intestin grêle, sous forme de précurseurs (« HDL naissantes ») comprenant des phospholipides, du cholestérol, de l'apo E et de l'apo A. Les HDL naissantes sont de forme discoïdale ; dans la circulation, elles captent l'apo C et l'apo A à partir des autres lipoprotéines et des

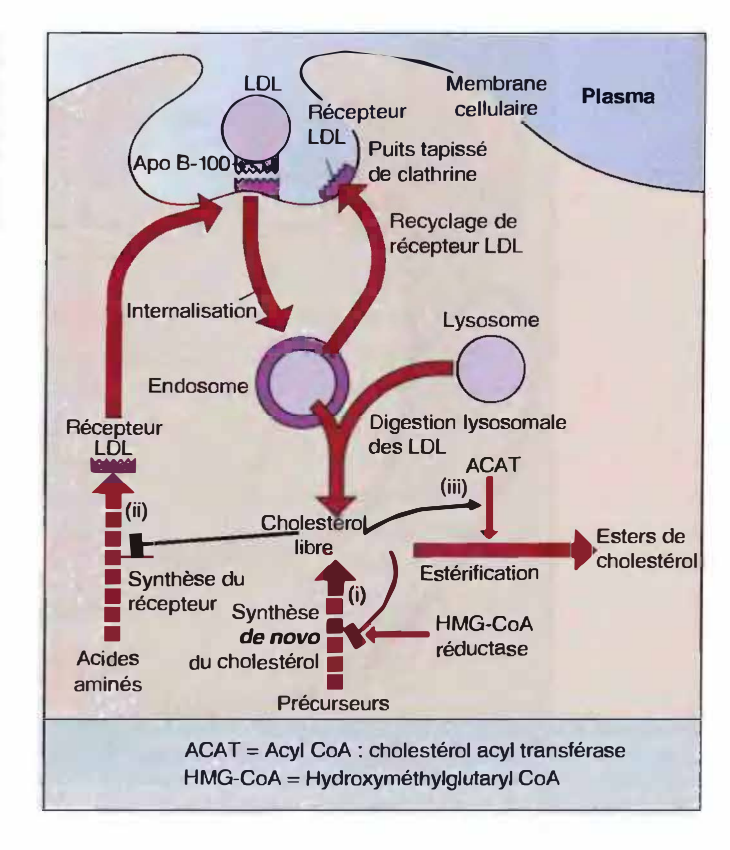


Figure 14.7 Captation et catabolisme des LDL. Les LDL sont issues des VLDL, via les IDL. Elles sont captées par le foie et les autres tissus selon une médiation réceptoriale impliquant la reconnaissance de l'apo B-100 par le récepteur LDL. Les particules LDL sont hydrolysées par les enzymes lysosomales, ce qui entraîne une libération de cholestérol libre qui (i) inhibe l'HMG-CoA réductase, enzyme limitante de la synthèse du cholestérol, (ii) inhibe la synthèse du récepteur LDL et (iii) stimule l'estérification du cholestérol en augmentant l'activité de l'acyl CoA : cholestérol acyl transférase (ACAT).

tissus extrahépatiques, et en cela prennent une forme sphérique. Le cholestérol libre est estérifié par l'enzyme lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), qui est présente dans les HDL naissantes et activée par son cofacteur, l'apo A-I. Cela augmente la densité des particules HDL, qui sont ainsi converties d'HDL3 en HDL2.

Les esters de cholestérol sont transférés des HDL2 aux différentes particules résiduelles, en échange de triglycérides, par action de la CETP. Les esters de cholestérol sont captés par le foie à partir des remnants de chylomicrons et des IDL, puis excrétés dans la bile, en partie après métabolisme en acides biliaires.

Les HDL2, enrichies en triglycérides, sont reconverties en HDL3 sous l'action hydrolysante de la triglycéride lipase hépatique, localisée au niveau de l'endothélium des capillaires hépatiques. Quelques particules HDL2 sont probablement captées par le foie, par l'intermédiaire de récepteurs qui reconnaissent l'apo A-I.

De ce fait, les HDL ont deux fonctions importantes : elles sont une source d'apoprotéines pour les chylomicrons et les VLDL, et elles assurent le « transport reverse » du cholestérol, en captant le cholestérol des cellules vieillissantes et des autres lipoprotéines, puis en le transférant aux particules résiduelles, qui sont alors captées par le foie. Le cholestérol est excrété par le foie dans la bile, sous forme libre ou estérifiée et après métabolisme en acides biliaires.

Les caractéristiques principales du métabolisme des lipoprotéines sont les suivantes.

- Les triglycérides de l'alimentation sont véhiculés par les chylomicrons jusqu'aux tissus, qui les utilisent comme source d'énergie ou qui les stockent.
- Les triglycérides endogènes, synthétisés par le foie, sont transportés par les VLDL et sont aussi utilisables par les tissus comme source d'énergie, ou pour le stockage.
- Le cholestérol synthétisé par le foie est transporté aux tissus par les LDL, qui dérivent des VLDL ; le cholestérol de l'alimentation est véhiculé jusqu'au foie par les remnants de chylomicrons.
- Les HDL récupèrent le cholestérol des cellules périphériques et des autres classes de lipoprotéines, et l'estérifient grâce à la LCAT. Les esters de cholestérol sont transférés aux particules résiduelles, qui sont captées par le foie, assurant l'excrétion du cholestérol.

VALEURS DE RÉFÉRENCE ET EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

À la naissance, la concentration plasmatique en cholestérol est très basse (cholestérol total inférieur à 2,6 mmol/l,

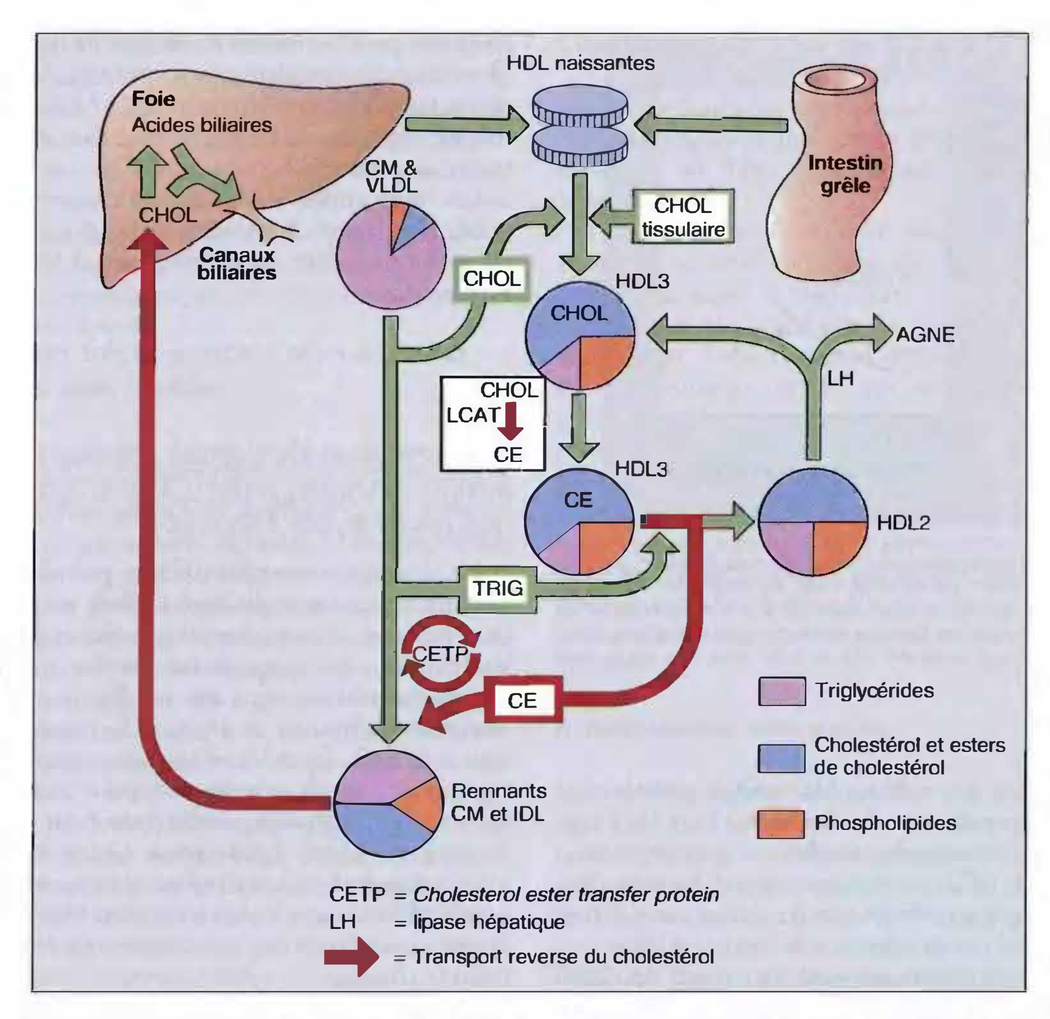


Figure 14.8 Métabolisme des HDL et transport reverse du cholestérol. Les HDL naissantes récupèrent du cholestérol libre des cellules hépatiques, des chylomicrons et des VLDL et sont ainsi converties en HDL3. Le cholestérol est estérifié par la LCAT et les esters de cholestérol (CE) sont transférés aux particules résiduelles par la *cholesterol ester transfer protein* (CETP), en échange de triglycérides. Les particules résiduelles sont épurées par le foie ; au niveau hépatique, le cholestérol est excrété dans la bile, sous forme inchangée et après transformation en acides biliaires. La plupart des HDL est recyclée, bien que certaines soient vraisemblablement captées par le foie et catabolisées. Pour plus de clarté, les transferts d'apoprotéines n'ont pas été mentionnés. AGNE : acides gras non estérifiés ; CM : chylomicrons ; LH : lipase hépatique.

cholestérol LDL inférieur à 1,0 mmol/l). Ce taux augmente rapidement la première année ; la valeur moyenne observée au cours de l'enfance est d'environ 4,2 mmol/l. Dans les sociétés de consommation, la concentration augmente par la suite chez le jeune adulte. Une concentration plasmatique en cholestérol élevée représente un facteur de risque cardiovasculaire majeur. La relation entre cholestérolémie et mortalité cardiovasculaire est de nature exponentielle (voir figure 14.9). La pente augmente considérablement au fur et à mesure que la cholestérolémie s'accroît : la mortalité cardiovasculaire double entre 5,2 et 6,5 mmol/l, et quadruple entre 5,2 et 7,8 mmol/l. Environ deux tiers des Anglais adultes ont une cholestérolémie supérieure à 5,2 mmol/l et un quart supérieure à 6,5 mmol/l. Alors qu'aux concentrations inférieures à 5,2 mmol/l, la courbe s'infléchit, elle ne devient pas pour autant plate. Chez les individus présentant d'autres facteurs de risque, par exemple le tabagisme (voir ci-dessous), la courbe est déplacée vers le haut et la pente est plus raide.

À cause de la gradation du risque cardiovasculaire, même à l'intérieur de l'intervalle de référence de la cholestérolémie pour une population adulte, il semble inapproprié de définir des valeurs de référence au sens strict du terme. Il est préférable de considérer, au niveau individuel, des objectifs à atteindre en terme de cholestérolémie, c'est-à-dire des valeurs cibles ; cela dépend de plusieurs éléments et, en particulier, de la présence ou de l'absence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

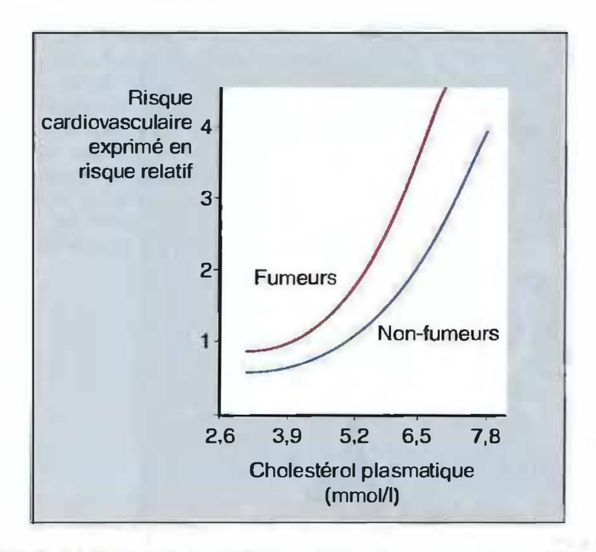


Figure 14.9 Mortalité cardiovasculaire et concentration plasmatique en cholestérol. La mortalité est exprimée en terme de risque relatif par rapport à celle associée à une concentration de 5,2 mmol/l. Avec d'autres facteurs de risque (par exemple le tabagisme), la courbe est déplacée vers le haut, avec une pente plus importante.

Alors qu'il y a une relation bien établie entre la cholestérolémie (en particulier le cholestérol LDL) et l'augmentation du risque cardiovasculaire, il y a une relation inverse entre le HDL et ce même risque. Plusieurs facteurs physiologiques influencent le cholestérol LDL et HDL, comme il est mentionné à la figure 14.10.

L'hypertriglycéridémie est aussi un facteur de risque cardiovasculaire (probablement plus chez la femme que chez l'homme), longtemps considéré comme moins important. L'hypertriglycéridémie impliquant les LDL petites et denses, riches en triglycérides (LDL3), souvent retrouvée dans le contexte du diabète de type 2, est d'une importance particulière, car ces particules sont plus athérogènes que les autres sous-classes de LDL. Une triglycéridémie supérieure à 10 mmol/l représente un facteur de risque de pancréatite.

Les triglycérides, le cholestérol total et le cholestérol HDL sont facilement dosés au laboratoire. Le cholestérol LDL peut être calculé à partir de la formule de Friedewald :

$$\text{CHOL LDL} = \text{CHOL TOTAL} - \left(\text{CHOL HDL} + \frac{\text{TRG}}{2,2}\right)$$

où les concentrations sont exprimées en mmol/l. Cette formule ne s'applique pas lorsque la concentration en triglycérides dépasse 4,5 mmol/l.

La séparation des lipoprotéines par ultracentrifugation n'est pas une technique facile à mettre en œuvre en routine et elle est réservée à la recherche. Autrefois, la séparation des lipoprotéines par électrophorèse a été largement utilisée, mais elle ne donne que des informations qualitatives et on peut la considérer comme tout à fait obsolète. L'analyse génotypique ou phénotypique de l'apo E est nécessaire pour confirmer le diagnostic de dysbêtalipoprotéinémie (voir p. 254). Des dosages d'activité lipoprotéine lipase et d'apo C-II sont indiqués dans le diagnostic de l'hyperchylomicronémie. Il existe des techniques pour les autres apoprotéines, mais qui n'ont pas encore fait leur preuve en routine clinique.

L'aspect du sérum constitue pour le biologiste le premier élément de l'exploration d'une anomalie lipidique. Physiologiquement, en état de jeûne, le sérum est limpide. Après un repas, il devient le plus souvent opalescent, en relation avec les propriétés de dispersion de la lumière des chylomicrons et des VLDL. Au-delà d'une concentration en triglycérides d'environ 4 mmol/l, la turbidité du sérum augmente de plus en plus ; dans les hypertriglycéridémies sévères, il prend un aspect laiteux (lipémique). Si le sérum est laissé au repos, les chylomicrons flottent à la surface, laissant la partie inférieure claire ; les VLDL restent en suspension. Les LDL ne dispersent pas la lumière et, même à de très fortes concentrations, le sérum reste clair.

Facteurs de variation des lipoprotéines plasmatiques

Facteurs	Cholestérol HDL	Cholestérol LDL	Triglycérides
Sexe	F > H	H = F	F < H
Âge	↑ modérée (F)	↑	↑
Rapport P/S élevé	N or ↓	↓	N or ↓
Exercice	↑	↓	↓
Obésité	↓	N	↑
Alcool	↑	N	↑
Estrogènes exogènes	↑	↓	↑*

Figure 14.10 Déterminants physiologiques ou externes influençant les lipoprotéines plasmatiques. P/S est le rapport acides gras polyinsaturés sur acides gras saturés dans l'alimentation. F : femme ; H : homme.
*Chez les sujets prédisposés. N : pas d'effet significatif.

Prélèvement sanguin destiné au bilan lipidique

Le prélèvement sanguin destiné au bilan lipidique doit être réalisé après une nuit de jeûne (12–14 h), lorsque les chylomicrons issus de la digestion des lipides alimentaires ont été, en principe, métabolisés ; un état pathologique peut donc être dépisté s'ils sont présents à jeun. Le patient doit conserver son alimentation habituelle dans les 2 semaines qui précèdent le prélève-

ment. La prise d'alcool est à éviter le soir précédent. C'est une cause fréquente d'hypertriglycéridémie, même chez les sujets qui ont respecté les consignes de jeûne. Quand un bilan lipidique est prescrit chez un patient ayant fait un infarctus ou un accident vasculaire cérébral, le prélèvement sanguin devrait être réalisé dans les 24 h ou après un délai de 3 mois, car le métabolisme des lipoprotéines est perturbé pendant la période de convalescence et les résultats analytiques peuvent être trompeurs.

Indications du bilan lipidique

Les études cliniques ont démontré de façon nette qu'abaisser la cholestérolémie réduisait significativement la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale. Cela est vrai à la fois en prévention secondaire (traitement des patients afin d'éviter une récidive) et en prévention primaire (traitement préventif des sujets à risque). Abaisser la cholestérolémie diminue également le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Cette baisse n'est pas associée à une augmentation de la mortalité due aux autres pathologies (par exemple, le cancer) ; il peut toutefois y avoir une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique, risque largement contrebalancé par les bénéfices potentiels.

Il est donc évident que le bilan lipidique doit être prescrit chez tous les patients avec une maladie cardiovasculaire, et chez les sujets à risque (voir p. 255). De ce fait, les individus présentant les pathologies ou caractéristiques suivantes sont concernés :

- maladies cardiovasculaires (et pathologies vasculaires cérébrales et périphériques) ;
- histoire familiale de maladie coronarienne précoce (survenant avant l'âge de 60 ans) ;
- autres facteurs de risque cardiovasculaire (par exemple diabète sucré ou hypertension) ;
- patients présentant des signes cliniques de dyslipidémie (voir ci-dessous) ;
- patients dont l'aspect du sérum est lipémique.

Compte tenu de la prévalence élevée des maladies cardiovasculaires, la tendance est au dépistage systématique des facteurs de risque, comprenant bien sûr les dyslipidémies, chez tous les adultes (plus particulièrement les hommes) de plus de 20 ans.

PATHOLOGIES DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Il existe plusieurs maladies héréditaires rares, associées entre autres à une accumulation tissulaire des lipides, et d'autres caractérisées par une diminution des concentrations plasmatiques de certaines classes de lipoprotéines. Cependant, les plus fréquentes sont de loin les hyperlipidémies, qui peuvent être primaires (génétiques) ou secondaires.

Classification

Les hyperlipidémies sont classées en formes primaires, comprenant des pathologies à déterminisme génétique établi, et en formes secondaires, ou hyperlipidémies acquises.

Les hyperlipidémies sont habituellement classées, selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), sur la base des travaux de Fredrickson. Il s'agit d'une classification phénotypique, reposant sur l'observation d'anomalies du métabolisme des lipoprotéines. Au fil des ans et d'une très large utilisation, plusieurs insuffisances sont apparues : dans certaines hyperlipidémies héréditaires, le même génotype peut s'exprimer selon plusieurs phénotypes en fonction des individus ; de la même façon, les phénotypes associés aux hyperlipidémies secondaires sont variables ; dans les formes primaires ou secondaires, le traitement médicamenteux peut modifier le phénotype et, enfin, la classification ne prend pas en compte le cholestérol HDL.

Hyperlipidémies secondaires

Les hyperlipidémies secondaires sont fréquentes (voir figure 14.11) et, dans la mesure où la normalisation du bilan lipidique est une conséquence d'un traitement approprié de la cause sous-jacente, la prise en charge doit être de nature causale. Bien que la présence d'une anomalie primitive soit à relier à la notion d'histoire familiale, il est toujours important d'exclure une origine secondaire dans l'exploration d'un patient dyslipidémique. Parfois, une étiologie secondaire peut coexister avec une anomalie primitive et exacerber ses manifestations.

Plusieurs médicaments peuvent aussi provoquer ou majorer une hyperlipidémie, comme les diurétiques thiazidiques, les β-bloquants dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) et les corticostéroïdes. Idéalement, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les β-bloquants avec ASI ou les α-bloquants devraient être utilisés pour traiter l'hypertension chez les patients hyperlipidémiques. Les estrogènes, particulièrement dans le contexte de la post-ménopause, peuvent abaisser la cholestérolémie mais ils peuvent déterminer, ou exacerber, une hypertriglycéridémie. Certains progestatifs utilisés dans la contraception orale ont aussi des effets secondaires sur les lipides plasmatiques.

Hyperlipidémies primitives

Hypercholestérolémie familiale (HF)

Cette pathologie est caractérisée par une cholestérolémie élevée, présente depuis la petite enfance et indépendante

Causes secondaires	Anomalies lipidiques Cholestérol HDL	Cholestérol LDL	Triglycérides
Obésité	↓	N	↑
Alcoolisme	↑	N	↑
Diabète sucré	N/↓m	N	↑↑
Hypothyroïdie	N	↑↑	N/↑
Syndrome néphrotique	↓	↑↑	↑↑
Insuffisance rénale chronique	↓	N/↑	↑
Cholestase	N	↑	N

Figure 14.11 Causes fréquentes d'hyperlipidémies secondaires. Dans les cholestases, la plus grande part de l'hypercholestérolémie correspond à l'accumulation de lipoprotéine X, un agrégat de cholestérol libre, de lécithine, d'albumine et d'apo C. Les variations indiquées pour le diabète sont celles observées en l'absence de traitement. Les anomalies peuvent persister sous traitement et seront abordées au chapitre 11. N : normal ; m : modéré.

Cas clinique 14.1

Un homme âgé de 55 ans présente des signes de léthargie, de perte de concentration et de constipation. Il souffre d'angine de poitrine depuis 2 ans, ce qui lui pose depuis peu moins de problème, car il est beaucoup moins actif. À l'examen, il apparaît myxœdémateux.

Bilan

Sérum :	TSH	> 100 mU/l
	Cholestérol	12,2 mmol/l
	Triglycérides	1,5 mmol/l

Il a été traité avec prudence par la thyroxine, en commençant par une posologie faible ; son angine de poitrine est correctement équilibrée par des dérivés nitrés et un antagoniste calcique. Sous traitement, sa cholestérolémie est tombée à 8,2 mmol/l, avec un cholestérol LDL à 6,4 mmol/l.

Commentaires

L'hypothyroïdie est une cause fréquente d'hypercholestérolémie, qui tend à diminuer la clairance sanguine des LDL. La persistance d'une cholestérolémie élevée, malgré un traitement approprié, suggère la présence concomitante d'une prédisposition génétique à l'hypercholestérolémie.

Si l'on considère sa pathologie cardiaque ischémique, la valeur cible à atteindre pour la cholestérolémie serait chez ce patient inférieure à 5,0 mmol/l (voir p. 256). Un traitement par statines est tout à fait indiqué, mais seulement après que le patient a atteint l'euthyroïdie : il y a en théorie une augmentation du risque de myopathie si l'on donne des statines à un patient hypothyroïdien.

Notons que le traitement de l'hypothyroïdie justifie d'une surveillance médicale particulière dans le contexte d'une pathologie cardiaque ischémique. L'augmentation du métabolisme de base entraîne une augmentation des besoins en oxygène de l'organisme et peut aggraver l'angine de poitrine ou même déclencher un infarctus.

Cas clinique 14.2

Un barman obèse de 45 ans, se plaignant de douleurs épigastriques récurrentes, subit une endoscopie. Comme il a avoué une consommation alcoolique importante, on a réalisé un prélèvement sanguin avant l'examen, en vue de vérifier le bilan hépatique. L'endoscopie révèle la présence d'un ulcère duodénal.
Au laboratoire, les techniciens notent l'aspect opalescent du sérum et réalisent un bilan lipidique.

Bilan

Sérum :	Cholestérol	7,5 mmol/l
	Triglycérides	8,4 mmol/l

Commentaires

L'alcool provoque une hypertriglycéridémie en augmentant la synthèse des triglycérides, et la résistance à l'insuline, que l'on rencontre dans l'obésité, a un effet similaire. Une hypertriglycéridémie massive (supérieure à 20 mmol/l) peut survenir chez les sujets à forte consommation alcoolique, sur un terrain de prédisposition génétique à l'hypertriglycéridémie. Une consommation alcoolique modérée augmente le cholestérol HDL et a un effet cardioprotecteur mais, si la consommation augmente, l'effet protecteur est perdu, en dépit du cholestérol HDL qui reste élevé.

de l'existence de facteurs environnementaux (voir l'hypercholestérolémie polygénique, ci-dessous). La transmission est autosomique dominante, avec une prévalence en France ou au Royaume-Uni de l'ordre de 1 pour 500. Différentes mutations peuvent affecter la synthèse des LDL, le transport, la liaison au ligand, l'internalisation au niveau des puits tapissés de clathrine et le recyclage, mais toutes s'expriment selon un phénotype

similaire. Le déficit familial en apo B-100, dans laquelle une mutation du gène de l'apo B diminue l'affinité des LDL pour leur récepteur, induit aussi un phénotype semblable. Dans tous les cas, il y a un déficit de la captation et du catabolisme des LDL, et leur concentration plasmatique augmente. Chez les hétérozygotes, la cholestérolémie totale se situe classiquement dans l'intervalle 7,5–12 mmol/l. Le diagnostic repose sur la mise en évidence chez le patient de l'hypercholestérolémie (> 7,5 mmol/l chez l'adulte [cholestérol LDL > 4,5 mmol/l]) associée à une xanthomatose tendineuse, ou de l'une de ces anomalies chez un proche.

Chez les homozygotes, beaucoup plus rares (1 pour 1 000 000), les récepteurs sont absents. La cholestérolémie peut atteindre des valeurs aussi élevées que 20 mmol/l. Ces patients développent une pathologie coronarienne dès l'enfance et, en l'absence de traitement, atteignent rarement l'âge adulte. Les sujets hétérozygotes développent ces pathologies en moyenne 20 ans avant la population générale ; plus de la moitié des patients non traités meurent avant l'âge de 60 ans.

Cas clinique 14.3

Une femme obèse, âgée de 44 ans, avec un diabète de type 1, se présente en consultation avec une glycémie à 32 mmol/l puis est hospitalisée. Une prise de sang est réalisée pour faire un bilan biochimique, et le sérum présente un aspect extrêmement lipémique.

Bilan

Sérum :	Cholestérol	53 mmol/l
	Triglycérides	150 mmol/l

L'échantillon est contrôlé après avoir été laissé au repos toute une nuit et il présente un surnageant crémeux, la partie inférieure demeurant lipémique.

Commentaires

L'aspect du sérum indique la présence de chylomicrons et de VLDL. Une hyperlipidémie peut compliquer un diabète mal contrôlé de type 1 ou de type 2, en relation avec une diminution de l'activité lipoprotéine lipase et une augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides. Elle peut aggraver une hyperlipidémie familiale coexistante. Cette patiente a été traitée par injection intraveineuse d'insuline. Sa glycémie a chuté rapidement et elle a été rééquilibrée par un schéma d'injections sous-cutanées d'insuline. Une semaine après, les taux de cholestérol et de triglycérides étaient de 8,0 et 11 mmol/l, respectivement. Par la suite, l'équilibre diabétique a été satisfaisant et le suivi du bilan lipidique a montré un cholestérol à 6,0 mmol/l et des triglycérides à 5,3 mmol/l. Ses proches parents n'avaient pas de perturbation du bilan lipidique et il a été conclu que la persistance d'une triglycéridémie élevée était liée au moins en partie à son obésité.

Cas clinique 14.4

Un homme de 36 ans consulte un ophtalmologiste pour des verres de lecture. Celui-ci constate que le patient présente un arc cornéen bilatéral et lui conseille d'aller voir son généraliste. Le généraliste découvre également des xanthomes tendineux, au niveau des tendons d'Achille. La pression sanguine est normale ; le patient est non fumeur et normopondéral. Son père est décédé d'une crise cardiaque à l'âge de 40 ans. L'ECG de repos est normal mais des modifications de type ischémique sont mises en évidence au test d'effort. Un bilan lipidique à jeun montre les résultats suivants.

Bilan

Sérum :	Cholestérol	13,2 mmol/l
	Triglycérides	1,3 mmol/l
	Cholestérol LDL	11,4 mmol/l
	Cholestérol HDL	1,2 mmol/l

Commentaires

Il s'agit d'un tableau clinique caractéristique d'hypercholestérolémie familiale. Les xanthomes tendineux, pas toujours présents de façon systématique, sont véritablement pathognomoniques de l'hypercholestérolémie familiale (HF). Leur développement est âge-dépendant. Ils correspondent à des dépôts de cholestérol, implantés profondément, de sorte que la couche cutanée qui les recouvre a une couleur normale. L'arc cornéen et le xanthélasma sont souvent présents mais, à la différence des xanthomes tendineux, ils peuvent survenir en l'absence de perturbation manifeste du bilan lipidique, en général surtout chez les personnes âgées (> 60 ans). Même si ce patient est normotendu et non fumeur, l'hypercholestérolémie seule augmente considérablement son risque cardiovasculaire, d'autant plus que l'ECG d'effort est anormal. L'HF est 10 fois plus fréquente chez les victimes d'infarctus du myocarde que dans la population générale. Les patients avec une HF doivent être traités de façon rigoureuse, en associant des hypolipidémiants et un régime alimentaire (voir ci-après), et en prenant en charge les autres facteurs de risque, s'ils sont présents.

Hypercholestérolémie « commune » (polygénique)

Dans l'HF, la distribution des valeurs de la cholestérolémie chez les proches du patient est bimodale, avec une distinction très nette entre les hétérozygotes et les normaux. Plus fréquemment, quand on étudie la famille d'un sujet hypercholestérolémique, on trouve une distribution continue, qui suggère que plusieurs gènes

influencent la concentration plasmatique en cholestérol. Cette entité a été appelée hypercholestérolémie « commune » ou polygénique. La cholestérolémie n'est pas aussi élevée que dans l'HF, et elle est surtout influencée par des facteurs environnementaux (par exemple l'alimentation).

Cette pathologie est également associée au risque cardiovasculaire et les principes de prise en charge sont similaires à ceux de l'HF. Cependant, dans l'hypercholestérolémie polygénique, la prise en charge diététique suffit parfois à ramener la cholestérolémie dans des valeurs acceptables.

Dysbêtalipoprotéinémie familiale

Cette pathologie se caractérise sur le plan clinique par la présence de dépôts lipidiques au niveau des plis palmaires et par une xanthomatose tubéreuse ; celle-ci survient surtout au niveau des protubérances osseuses et, contrairement à la xanthomatose tendineuse, est plutôt de couleur rougeâtre. Cependant, ces signes cliniques ne sont pas systématiques. Chez quelques patients, on observe des xanthomes éruptifs. Sur le plan biochimique, la caractéristique est la présence d'IDL et de remnants de chylomicrons en excès ; les chylomicrons sont parfois également présents. La cholestérolémie totale et la triglycéridémie sont élevées, généralement dans les mêmes proportions. On parle aussi de *broad* β parce que les particules résiduelles entraînent la formation d'une bande continue entre la fraction pré-β (correspondant aux VLDL) et la fraction β (LDL) à l'électrophorèse des lipoprotéines, réalisée sur sérum. Les patients présentant ce type de dyslipidémie ont à la fois une augmentation du risque cardiovasculaire et du risque de pathologies vasculaires cérébrales ou périphériques.

Il y a un polymorphisme de l'apo E. Le phénotype le plus commun est E-3/E-3. La dysbêtalipoprotéinémie familiale est associée au phénotype E-2/E-2, qui détermine un défaut de captation des IDL par le foie. Cependant, le fait de retrouver ce phénotype 1 fois sur 100 dans la population normale, alors que la dysbêtalipoprotéinémie est une anomalie rare (prévalence d'environ 1 pour 10 000), suppose l'existence d'autres facteurs, et il est intéressant de noter que, malgré la présence du variant d'apoprotéine depuis la naissance, la pathologie ne s'exprime pas cliniquement avant l'âge adulte. Ces facteurs sont l'obésité, l'alcoolisme, l'hypothyroïdie et le diabète.

Bien que le diagnostic soit fortement suggéré par la clinique et le bilan biochimique, on devrait idéalement le confirmer par le génotypage de l'apo E.

L'intérêt du polymorphisme de l'apo E ne se limite pas au métabolisme lipidique. Une augmentation de la fréquence de l'allèle e4 est retrouvée chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer familiale.

Cas clinique 14.5

Un homme d'une quarantaine d'années est envoyé par son médecin de famille à un dermatologue, pour examen de papules jaunâtres étendues, à base érythémateuse, au niveau des fesses et des coudes. Le dermatologue identifie des xanthomes éruptifs et note la présence de dépôts lipidiques jaunes au niveau des plis palmaires. Un bilan sanguin est effectué après une nuit de jeûne, en vue d'une analyse des lipides, et le sérum est modérément trouble.

Bilan

Sérum :	Cholestérol	8,5 mmol/l
	Triglycérides	6,4 mmol/l

L'analyse génotypique de l'apo E indique que le patient est homozygote pour le gène e2 de l'apo E.

Commentaires

Ce patient a été traité par un régime pauvre en lipides et du bézafibrate, et après 3 mois, le bilan lipidique s'est normalisé. Il y a eu une régression importante de la xanthomatose. À l'arrêt du bézafibrate, les anomalies lipidiques sont revenues et ont régressé sous traitement. La dysbêtalipoprotéinémie familiale répond typiquement bien au traitement.

Hyperchylomicronémie familiale

La présence de chylomicrons à jeun est retrouvée dans deux hyperlipidémies rares, à transmission autosomique récessive. Dans un cas, il y a un déficit de la lipoprotéine lipase et, dans l'autre, un déficit de l'apo C-II, nécessaire pour l'activation de cette enzyme. Il en résulte dans les deux cas une diminution de la clairance plasmatique des chylomicrons. La pathologie se déclare classiquement dans l'enfance, avec des xanthomes éruptifs, des douleurs abdominales récurrentes en liaison avec des accès de pancréatite et parfois une hépatosplénomégalie.

L'hyperchylomicronémie est également rencontrée chez certains patients présentant une prédisposition génétique pour l'hypertriglycéridémie, surtout lorsque celle-ci est exacerbée par l'obésité, le diabète sucré, l'hyperuricémie ou l'alcoolisme ; des médicaments, comme les diurétiques thiazidiques, ont un effet similaire.

La prise en charge comprend un régime pauvre en lipides, avec une préférence pour l'utilisation des matières grasses à base de triglycérides à chaînes moyennes : ceux-ci sont absorbés directement dans le sang circulant et, de ce fait, ne contribuent pas à la formation des chylomicrons. La complication principale de l'hyperchylomicronémie est la survenue récurrente de pancréatites et,

dans la mesure où celles-ci sont rares à des concentrations inférieures à 10 mmol/l, on considère parfois qu'il n'est pas nécessaire d'obtenir une normalisation stricte des taux.

Hypertriglycéridémie familiale

Cette pathologie, qui a une prévalence d'environ 1 pour 600, est classiquement associée à un excès de VLDL plasmatiques. Les bases moléculaires sont incertaines ; il y a une augmentation de la synthèse hépatique des VLDL. La transmission est autosomique dominante. Les concentrations en triglycérides ne dépassent généralement pas 5 mmol/l mais, dans les cas sévères, où d'autres facteurs (par exemple l'obésité ou l'alcoolisme) sont souvent impliqués, elles sont beaucoup plus élevées ; une hyperchylomicronémie peut être associée et, dans ce cas, il y a une expression clinique (par exemple des xanthomes éruptifs et une lipémie rétinienne).

Il n'y a pas encore de lien certain entre l'hypertriglycéridémie familiale et l'augmentation du risque cardiovasculaire, bien que la concentration en HDL soit souvent diminuée ; dans les cas sévères, il y a un risque de pancréatite.

Hyperlipidémie combinée familiale

L'hyperlipidémie combinée familiale est due à une surproduction hépatique de l'apo B, conduisant à une augmentation de la sécrétion des VLDL et à la conversion des LDL à partir des VLDL. Le cholestérol et/ou les triglycérides plasmatiques peuvent être élevés ; classiquement, parmi les parents également affectés, un tiers présente une augmentation des LDL, un tiers une augmentation des VLDL et un tiers présente les deux types de lipoprotéines en excès. Des signes cutanés d'hyperlipidémie peuvent être présents et, dans tous les cas, il y a une augmentation du risque cardiovasculaire.

La prévalence est d'environ 1 pour 200 ; le mode de transmission est probablement autosomique dominant. Il n'y a pas de signes cliniques caractéristiques et il s'agit le plus souvent d'un diagnostic de présomption, reposant sur l'augmentation du cholestérol et des triglycérides, en l'absence de xanthomes tendineux ou d'une étiologie secondaire d'hyperlipidémie.

Hyperalphalipoprotéinémie familiale

Dans ce cas, l'hypercholestérolémie est due seulement à l'augmentation de la fraction HDL, que l'on peut retrouver chez d'autres membres de la famille. Le risque cardiovasculaire est diminué et il n'y a pas besoin de traitement. Cette situation particulière montre bien l'importance de la mesure du cholestérol HDL chez les patients hypercholestérolémiques. En général, si le cholestérol total dépasse 7 mmol/l, il y a toujours aussi une augmentation de la fraction LDL, mais, même dans ce cas, la détermination du HDL aide à la prise en charge du risque cardiovasculaire.

PRISE EN CHARGE DES HYPERLIPIDÉMIES

Facteurs de risque cardiovasculaire et bases de traitement

On traite une hyperlipidémie dans le but premier de diminuer le risque cardiovasculaire. Chez les patients présentant une hypertriglycéridémie sévère, le traitement permet de diminuer le risque de pancréatite. Il faut rappeler que l'hyperlipidémie est seulement l'un des nombreux facteurs de risque cardiovasculaire : plus de 200 ont été identifiés. La décision de traiter un patient hyperlipidémique doit reposer sur une évaluation précise du risque : si l'on excepte les patients présentant des concentrations très élevées en lipides et ceux connus pour avoir une pathologie artérielle, la décision d'instaurer un traitement hypolipidémiant ne doit pas tenir compte seulement des résultats du bilan lipidique. Les facteurs de risque les plus importants sont mentionnés figure 14.12.

Ces facteurs ont tendance à se potentialiser : chez les sujets dont les taux de cholestérol sont situés dans le quintile le plus bas, l'hypertension augmente le risque cardiovasculaire environ d'un facteur 2 et le tabagisme d'un facteur 1,6 ; la combinaison de l'hypertension et du tabagisme augmente le risque d'un facteur 3,4, approximativement.

Le tabagisme, l'hypertension et le diabète sont les principaux facteurs de risque modifiables. Des antécédents familiaux d'accident vasculaire précoce, l'âge et le sexe masculin sont bien sûr des facteurs non modifiables, dont la présence justifie en revanche une prise en charge plus exigeante des autres facteurs comme l'hyperlipidémie. Rappelons à ce niveau que le facteur de risque le plus

Facteurs de risque cardiovasculaire	
Modifiables	**Non modifiables**
Hypercholestérolémie*	Antécédents personnels de maladies cardiovasculaires*
Hypertension*	Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces*
Tabagisme*	Sexe masculin*
Diabète sucré*	Âge*
Hyperfibrinogénémie	
Hyperhomocystéinémie	
Cholestérol HDL bas	
Hypertriglycéridémie	
Surpoids	
Etc.	

Figure 14.12 Facteurs de risque cardiovasculaire. Les principaux sont indiqués par un astérisque.

important correspond aux antécédents personnels d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronarienne, ou bien d'angor. Cela a des implications essentielles sur la prise charge (voir ci-dessous).

On accorde aujourd'hui beaucoup d'intérêt à des facteurs de risque identifiés récemment, comme l'hyperfibrinogénémie, les taux plasmatiques élevés en Lp (a) et l'augmentation de la concentration plasmatique en homocystéine. Celle-ci était connue depuis longtemps dans le contexte d'une pathologie héréditaire, l'homocystinurie (résultant d'un déficit en cystathionine β-synthase) ; les patients affectés ont tendance à décéder d'une maladie cardiovasculaire précoce. Cependant, de nombreuses études ont montré que des taux plus bas en homocystéine (plus bas que ceux rencontrés dans l'homocystinurie) représentent un facteur de risque cardiovasculaire. Les mécanismes envisagés associent une tendance à promouvoir l'oxydation des LDL et une toxicité directe sur l'endothélium vasculaire. Les vitamines B_6, B_{12} et les folates interviennent en tant que cofacteurs dans le métabolisme de l'homocystéine ; il y a une association entre des concentrations plasmatiques élevées en homocystéine et basses en folates, de sorte que la supplémentation en acide folique a pu être envisagée comme traitement préventif des maladies cardiovasculaires. Bien que les résultats de certains essais cliniques soient en faveur de cette proposition, d'autres ont eu des conclusions négatives, de sorte que l'incidence d'une supplémentation alimentaire en folates sur le risque cardiovasculaire demeure controversée.

Tous les patients présentant un risque cardiovasculaire doivent être encouragés à modifier leur alimentation et leur mode de vie. L'alimentation doit permettre d'atteindre ou de maintenir un équilibre pondéral satisfaisant, avec moins de 30 % de l'apport énergétique fournis par les lipides, dont seulement au plus un tiers sous forme saturée. Les effets du régime sur les concentrations en lipides sont plus évidents dans les essais cliniques que dans la vie de tous les jours. Les autres facteurs de risque sont à prendre en charge de façon appropriée.

Les valeurs cibles du bilan lipidique, recommandées sur la base des essais cliniques, correspondent à une cholestérolémie totale inférieure ou égale à 5,0 mmol/l ou à des taux de cholestérol LDL de moins de 3,0 mmol/l, même si des arguments épidémiologiques suggèrent une plus grande exigence pour les patients à haut risque. Les bénéfices des traitements hypocholestérolémiants qui permettent d'atteindre ces objectifs dans un contexte de prévention secondaire (patients présentant une pathologie cardiovasculaire avérée) sont bien établis. Ces traitements diminuent significativement la mortalité : ils sont efficaces, avec un bon rapport coût/bénéfice. On doit bien sûr les associer à d'autres mesures, comme l'adoption d'une meilleure hygiène de vie (alimentation surveillée, plus d'exercice physique, arrêt du tabagisme, etc.) et la prise de médicaments spécifiques (par exemple aspirine, β-bloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion quand ils sont indiqués, et d'autres antihypertenseurs si nécessaire). Les patients présentant une pathologie vasculaire centrale ou périphérique doivent être pris en charge selon des principes comparables.

Dans le contexte de la prévention primaire, toutefois, la situation est moins tranchée. Parce que le risque cardiovasculaire absolu est plus bas, les bénéfices de la prise en charge (en terme, par exemple, de nombre de patients traités par rapport au nombre de vies sauvées) sont moindres, ainsi que le rapport coût/bénéfice. Les recommandations concernant la prescription de médicaments hypolipidémiants prennent en compte ces facteurs, et définissent généralement une stratification du risque. Certaines recommandations prônent une prise en charge thérapeutique si le risque cumulé d'infarctus du myocarde sur 10 ans est de 30 % ou plus ; d'autres placent le seuil à 20 %. Cependant, il faut rappeler qu'il ne s'agit bien évidemment que de recommandations : elles n'ont pas un caractère d'obligation et ne se substituent pas au jugement clinique que le praticien porte sur son patient. En pratique, la mise en place d'un traitement hypolipidémiant est indiquée chez tous les patients dont la cholestérolémie totale demeure supérieure à 7,8 mmol/l après échec du régime alimentaire seul. Elle est indiquée à un seuil plus bas si d'autres facteurs de risque sont présents. Quelle que soit la valeur de la cholestérolémie, l'insrauration du traitement est d'autant plus motivée qu'il y a une hypertriglycéridémie ou des taux de cholestérol HDL bas.

Dans le contexte de prévention primaire, les patients diabétiques sont des cas particuliers : le risque de pathologie cardiovasculaire associé au diabète est si élevé qu'ils devraient être considérés comme des sujets relevant des mesures de prévention secondaire.

Hypercholestérolémie

Les traitements de choix de l'hypercholestérolémie sont les statines, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme limitante de la biosynthèse du cholestérol. Les statines diminuent la concentration intracellulaire en cholestérol et, de ce fait, augmentent l'expression des récepteurs LDL et diminuent les LDL plasmatiques. Les statines diminuent modérément les triglycérides et tendent à augmenter le cholestérol HDL. Les agents séquestrant les acides biliaires, ou résines, sont également efficaces mais moins bien tolérés. Ils se lient aux acides biliaires dans l'intestin, empêchent leur absorption et, de ce fait, interrompent le cycle entérohépatique. Cela diminue le pool hépatique des acides biliaires et augmente le catabolisme du cholestérol en acides biliaires. Les résines ont tendance à augmenter un peu la concentration en triglycérides. L'ézétimibe

est un nouvel inhibiteur, plus spécifique et mieux toléré, de l'absorption du cholestérol. Les fibrates ont de multiples effets sur le métabolisme lipidique, mais agissent en premier lieu en stimulant la lipoprotéine lipase. Ils sont moins efficaces que les statines sur la baisse du cholestérol, mais plus efficace sur celle des triglycérides ; ils augmentent les concentrations en cholestérol HDL.

Les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote répondent faiblement aux différentes possibilités thérapeutiques et sont traités classiquement par LDL aphérèse, une technique qui élimine physiquement les LDL de la circulation. Les dérivations iléales ont été utilisées par le passé : elles sont efficaces, mais présentent des effets secondaires majeurs à long terme. La transplantation hépatique a été aussi pratiquée avec succès.

Hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie répond généralement bien au régime alimentaire et à l'éviction de facteurs coexistants (par exemple une consommation alcoolique excessive). Les principales classes thérapeutiques indiquées sont les fibrates, les dérivés de l'acide nicotinique et les huiles de poisson. Les dérivés de l'acide nicotinique diminuent la synthèse des VLDL et peuvent aussi diminuer les LDL et augmenter les HDL. Les huiles de poisson, riches en acides ω-3 polyinsaturés, diminuent aussi la synthèse des VLDL.

DÉFICITS EN LIPOPROTÉINES

Il s'agit de trois déficits héréditaires.

Abêtalipoprotéinémie

Dans l'abêtalipoprotéinémie, il y a un déficit de la synthèse de l'apo B ; dans le plasma, il n'y a ni chylomicron, ni VLDL, ni LDL. Cliniquement, on note une malabsorption des graisses, une acanthocytose, une rétinite pigmentaire et une neuropathie avec ataxie.

Hypobêtalipoprotéinémie

Le déficit en apo B est ici partiel ; les chylomicrons, les VLDL et les LDL sont présents, mais à faibles concentrations.

Maladie de Tangier

Dans la maladie de Tangier, il y a une diminution des taux de HDL ; cliniquement, elle est caractérisée par la présence d'amygdales hypertrophiques de couleur orange et par l'accumulation des esters de cholestérol dans les autres tissus réticulo-endothéliaux. Il s'agit d'un catabolisme accéléré de l'apo A-I.

INFARCTUS DU MYOCARDE

La présentation clinique classique de l'infarctus du myocarde comporte une douleur thoracique aiguë, irradiant parfois au bras ou à la mâchoire, associée à des modifications caractéristiques du tracé ECG. Cependant, l'infarctus du myocarde peut se présenter de façon atypique et même parfois silencieuse, en particulier chez le sujet âgé (voir cas clinique 21.1). Les modifications de l'ECG ne sont pas toujours caractéristiques, particulièrement dans l'angine instable, les ischémies silencieuses ou le bloc de branche gauche. Enfin, il existe d'autres causes de douleurs thoraciques aiguës, même si celles-ci paraissent très évocatrices d'un infarctus.

La détermination des enzymes plasmatiques est utilisée depuis longtemps dans le diagnostic d'infarctus du myocarde. La première enzyme à augmenter est l'isoenzyme MB de la créatine-kinase (CK-MB) suivie par la CK totale, l'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'hydroxybutyrate déshydrogénase (HBDH, isoenzyme cardiaque de la lactate déshydrogénase) (voir figure 14.13). La CK-MB a longtemps été considérée comme le paramètre de référence. Le muscle cardiaque contient environ 30 % de l'activité CK sous forme CK-MB ; cette proportion est d'environ 1 % dans le muscle strié squelettique sain. Ainsi, même si l'activité CK totale est élevée (par exemple à la suite d'un traumatisme ou d'un exercice musculaire intense), la présence de plus de 5 % de l'activité totale sous forme CK-MB (cette valeur dépend de la technique utilisée et s'applique à la mesure d'activité, pas à la détermination massique) suggère une atteinte du muscle cardiaque (voir cas clinique 14.6).

Chez les patients présentant un tableau clinique et des modifications de l'ECG caractéristiques, le bilan enzymatique ne contribue pas à la prise en charge initiale. Un traitement thrombolytique est instauré, sauf en cas de contre-indication particulière ; cela doit être réalisé de façon précoce, même si l'élévation des CK-MB plasmatiques ne sera significative qu'environ 4 à 8 h après le début de la douleur thoracique. Quand le diagnostic n'est pas évident, des CK-MB élevées ou une augmentation des CK-MB de plus de 15 % sur une période de 4 h, même si les valeurs en question restent dans l'intervalle de référence, suggèrent un infarctus du myocarde. Comme souvent avec les paramètres biochimiques, le dépistage d'une évolution par des mesures répétées, lorsque cela est possible, donnera plus d'information qu'un bilan unique. Si l'activité CK n'augmente pas chez un patient présentant une douleur thoracique, l'infarctus du myocarde est peu probable ; la persistance

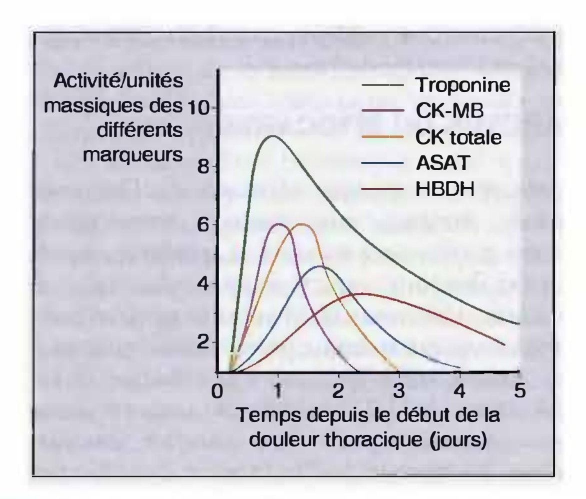


Figure 14.13 Activités enzymatiques plasmatiques* et concentrations en troponine après un infarctus du myocarde. Les valeurs sont exprimées en multiples de la limite haute de chaque intervalle de référence. L'augmentation relative des différents marqueurs n'est pas constante mais les profils d'augmentation et de diminution sont caractéristiques.
*La détermination de la CK massique est plus sensible que l'activité.

d'une activité CK élevée suggère une extension des dommages.

La détermination des activités ASAT et HBDH présente rarement un intérêt pratique dans la prise en charge des patients suspectés d'infarctus du myocarde. De façon exceptionnelle, lorsqu'un patient avec une douleur thoracique consulte tardivement, la détermination de l'HBDH peut être utile car cette enzyme reste élevée plusieurs jours après un infarctus du myocarde. Toutefois, les troponines plasmatiques (voir ci-dessous) restent également élevées, jusqu'à une semaine après.

Le manque de spécificité et de sensibilité des mesures de CK-MB, particulièrement dans les premières heures qui suivent le début des symptômes, a conduit à s'intéresser à d'autres marqueurs potentiels, comme la myoglobine et les troponines. La troponine I et la troponine T sont des protéines du système contractile des cellules musculaires. On a pu identifier des isoformes cardiospé-

Cas clinique 14.6

Un notaire, à la retraite depuis peu, est admis à l'hôpital pour une douleur thoracique qui s'est développée dans la soirée qui a suivi une journée passée à jardiner.
Il n'y a pas de signes caractéristiques d'infarctus du myocarde à l'ECG. Il est mis en observation dans l'unité de réanimation cardiologique pendant 24 h puis transféré en hospitalisation classique. Sa douleur disparaît rapidement et il peut sortir au bout de 5 jours.

Bilan

		À l'admission	48 h	72 h
Sérum :				
	Créatine-kinase (totale)	300 U/l	80 U/l	40 U/l
	Créatine-kinase CK-MB	5 U/l	–	–
	Hydroxybutyrate déshydrogénase	–	–	70 U/l

Commentaires

Bien que l'activité CK totale soit augmentée, l'isoenzyme MB est normale. Il a été conclu qu'il ne s'agissait pas d'un infarctus et que la douleur était d'origine musculaire, en relation avec l'exercice physique inhabituel. L'activité CK totale peut augmenter au-delà de 20 fois la normale en cas d'exercice aigu, particulièrement chez un sujet sédentaire. L'activité HBDH normale confirme le diagnostic.

Cas clinique 14.7

Deux jours après avoir subi un infarctus du myocarde, confirmé par les modifications de l'ECG et une activité CK totale élevée, un ouvrier de 54 ans se plaint d'une sensation désagréable au niveau de l'épigastre droit. À l'examen, la pression veineuse jugulaire est élevée et le foie discrètement augmenté de volume et tendu.

Bilan

Sérum :	Bilirubine	60 µmol/l
	Phosphatase alcaline	130 U/l
	Aspartate aminotransférase	125 U/l
	Créatine-kinase	80 U/l (280 U/l à l'admission)

Commentaires

L'activité PAL sérique n'est généralement pas augmentée après un infarctus du myocarde non compliqué, mais ce patient présente des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite. La congestion veineuse hépatique en est la conséquence et peut provoquer une cholestase modérée, généralement transitoire, reflétée par l'augmentation des PAL et de la bilirubine. Si elle est mesurée, l'activité ALAT est le plus souvent élevée, proportionnellement à celle de l'ASAT, alors que dans l'infarctus non compliqué, elle est généralement normale. Au cours de l'embolie pulmonaire, qui peut ressembler cliniquement à l'infarctus du myocarde, les activités ASAT (issue de la zone ischémique pulmonaire) et HBDH (issue de la lyse des hématies dans l'embole et l'infarctus) peuvent être élevées, au contraire de l'activité CK. Notez que l'activité CK s'est normalisée en 48 h (voir la figure 14.13).

cifiques pour chaque type. Leur élévation dans le plasma ne survient pas suffisamment tôt pour guider la mise en place de la thrombolyse, mais les deux sont hautement spécifiques et sensibles dans le contexte de l'infarctus. La troponine T (et, à un moindre degré, la troponine I) peut aussi augmenter dans l'angine instable. Leur principal intérêt est de permettre d'exclure une atteinte cardiaque chez un patient présentant une douleur thoracique : un infarctus du myocarde est très improbable s'il n'y a pas élévation des troponines. La myoglobine est un marqueur cardiaque sensible et précoce (et peut augmenter avant les CK-MB), mais non spécifique, puisqu'elle est présente également dans le muscle strié squelettique.

Si le traitement thrombolytique permet de restaurer avec succès la perfusion, il y a une augmentation rapide des marqueurs cardiaques plasmatiques (phénomène de relargage), suivie d'une diminution. Dans le cas contraire, le phénomène observé est plus lent.

Chez les patients ayant fait un infarctus du myocarde, le suivi biochimique est important. La détermination du potassium et du glucose plasmatiques ainsi que des « gaz du sang » artériels est déterminante pour guider la prise en charge. Le bilan lipidique doit être réalisé immédiatement, ou 3 mois après (voir p. 250).

INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque se définit fondamentalement comme une insuffisance du débit cardiaque à assurer les besoins des tissus (cela exclut les situations liées à une perte de volume sanguin, comme l'hémorragie). Toutefois, il est préférable de la considérer comme un syndrome clinique, en relation avec une grande diversité de causes. Elle peut représenter une urgence médicale (œdème aigu du poumon) ou être asymptomatique dans les stades précoces. Elle est relativement fréquente, avec une prévalence globale d'environ 1 %, qui augmente à 8 % après 65 ans. C'est une pathologie chronique et progressive, et les patients présentant une insuffisance cardiaque ont une espérance de vie diminuée ainsi qu'une mauvaise qualité de vie. Le pronostic peut être amélioré par un traitement approprié, mais comme les symptômes sont non spécifiques, particulièrement dans les stades précoces, le diagnostic est difficile.

L'intérêt s'est donc porté sur des marqueurs biochimiques de l'insuffisance cardiaque. Comme nous l'avons vu au chapitre 2, le cœur sécrète deux peptides natriurétiques, l'ANP et le BNP. L'ANP est produit principalement par les oreillettes et le BNP (bien qu'isolé au départ dans le cerveau) essentiellement par les ventricules cardiaques. La libération de ces deux peptides augmente dans l'insuffisance cardiaque, même si le BNP est un meilleur marqueur de la fonction ventriculaire ainsi qu'un marqueur de pronostic. Il est synthétisé sous forme de prohormone, qui, lors de la libération par les cellules musculaires cardiaques, est clivée en BNP lui-même et en un fragment N-terminal appelé NT-proBNP. Les deux peuvent être dosés dans le plasma, et une valeur normale permet pratiquement d'exclure une insuffisance cardiaque, bien qu'une augmentation des concentrations puisse survenir dans d'autres conditions. Le NT-proBNP a une demi-vie plus longue et il est moins sensible que le BNP aux stimuli à court terme ; il pourrait donc être utilisé en test d'exclusion de l'insuffisance cardiaque, ce qui limiterait le recours à l'échocardiographie pour un diagnostic de certitude. Toutefois, avec sa demi-vie plus courte, le BNP peut aussi être utile pour évaluer la réponse au traitement.

D'autres explorations biologiques sont également importantes dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ; quelques exemples sont donnés figure 14.14.

Examens de laboratoire dans l'insuffisance cardiaque

Examens	Explications
Numération globulaire	L'anémie est une cause d'insuffisance cardiaque à débit élevé
Albumine plasmatique	L'hypoalbuminémie est une autre cause d'œdème
Créatinine plasmatique	Dysfonctionnement rénal
Potassium plasmatique	Hypokaliémie induite par certains diurétiques
Bilan thyroïdien*	Thyrotoxicose
Ferritine plasmatique*	Hémochromatose
Électrophorèse sérique et urinaire*	Amyloïdose associée au myélome multiple
Causes endocriniennes d'hypertension*	Voir figure 14.16

Figure 14.14 Examens de laboratoire dans l'insuffisance cardiaque.
* Indique les examens à prescrire dans un contexte clinique particulier.

HYPERTENSION

L'hypertension est une affection très fréquente qui touche, sur la base des valeurs considérées comme normales, environ 15 % de la population. Bien que le plus souvent asymptomatique, elle représente une cause importante de morbidité et de mortalité, particulièrement dans le contexte des accidents vasculaires cérébraux ou des pathologies cardiovasculaires. Pour environ 95 % des patients, on ne trouve pas d'étiologie spécifique. On parle alors

Pathologies héréditaires associées à l'hyper- ou à l'hypotension					
Pathologies	**Transmission**	**Plasma**		**Mécanismes**	**Autres manifestations**
		Aldo	**Rénine**		
Hypertension					
Hyperaldostéronisme suppressible à la dexaméthasone	AD	N/↓	↓	Fusion de la séquence de régulation de la stéroïde-11β-hydroxylase avec la séquence codante de l'aldostérone synthase	Alcalose hypokaliémique variable ↑ 18-hydroxycortisol plasmatique
Syndrome de Liddle	AD	↓	↓	Mutation du transporteur de sodium tubulaire distal	Alcalose hypokaliémique variable
Syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes	AR	↓	↓	Déficit en 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase diminuant la conversion de cortisol en cortisone	Alcalose hypokaliémique
Pseudohypoaldostéronisme de type II (syndrome de Gordon)	AD	↓	↓	Inconnus	Hyperkaliémie, acidose tubulaire rénale ; répond au régime sans sel et aux thiazidiques
Déficit en stéroïde 11β-hydroxylase	AR	↓	↓		Alcalose hypokaliémique Virilisation ↑ 11-désoxycorticostérone et 11-désoxycortisol plasmatiques
Déficit en stéroïde 17α-hydroxylase	AR	↓	↓		Alcalose hypokaliémique Féminisation (chez les hommes) ; absence de maturation normale (chez les femmes) ↑ 11-désoxycorticostérone et 11-désoxycortisol plasmatiques
Hypotension					
Pseudohypoaldostéronisme de type I	AR	↑	↑	Mutation avec perte de fonction du transporteur tubulaire distal de sodium	Perte excessive de sel, hyperkaliémie, acidose métabolique
	AD	↑	↑	Déficit du récepteur des minéralocorticoïdes	
Déficit en stéroïde-21-hydroxylase	AR	↓	↑		Perte excessive de sel, hyperkaliémie, acidose métabolique
Syndrome de Gitelman	AR	↑	↑	Déficit du transporteur de sodium sensible aux thiazidiques	Perte excessive de sel, alcalose hypokaliémique
Syndrome de Bartter	AR	↑	↑	Déficit de la réabsorption du sodium dans l'anse de Henle	Perte excessive de sel, alcalose hypokaliémique

Figure 14.15 Pathologies héréditaires associées à l'hyper- ou à l'hypotension. AD : autosomique dominant ; Aldo : aldostérone ; AR : autosomique récessif ; N : normal.

d'hypertension « essentielle » : sa pathogenèse n'est pas claire, bien que, dans 70 % des cas environ, un autre membre de la famille au moins soit hypertendu. Il existe plusieurs étiologies héréditaires rares d'hypertension. Elles sont énumérées figure 14.15, pas pour leur importance individuelle, mais à cause des relations clinicopathologiques qu'elles démontrent. La figure 14.15 mentionne aussi quelques pathologies héréditaires associées à l'hypotension, pour les mêmes raisons.

La biochimie clinique n'a pas de rôle dans le diagnostic de l'hypertension essentielle, bien qu'elle soit importante pour l'évaluation des effets secondaires des thérapeutiques (par exemple l'hypokaliémie induite par certains diurétiques) et le dépistage des complications de l'hypertension (en particulier l'altération de la fonction rénale). Elle est cependant importante dans le diagnostic de certaines formes d'hypertension secondaire, en particulier d'origine rénale ou endocrinienne (voir la figure 14.16 et les rares formes héréditaires).

Parce que l'hypertension est très fréquente, il est en pratique difficile de proposer toutes ces explorations aux patients concernés. On doit proposer à tous les patients des explorations simples (voir figure 14.17), soit pour le diagnostic d'une étiologie spécifique, soit dans le contexte plus général de l'évaluation du risque cardiovasculaire. Les examens plus complets, particulièrement pour le diagnostic du syndrome de Conn, du phéochromocytome ou du syndrome de Cushing, doivent être réservés aux patients pour lesquels le bilan de base a orienté vers une étiologie spécifique (par exemple, une hypokaliémie chez un patient sans médication particulière devrait faire suspecter un excès de minéralocorticoïdes), à ceux présentant les signes cliniques d'une cause sous-jacente, et aux patients ayant une hypertension sévère, notamment lorsqu'il est difficile de les équilibrer avec les traitements usuels.

Causes d'hypertension secondaire

Coarctation de l'aorte
Pathologie rénale
Pathologie endocrinienne
- Syndrome de Conn
- Syndrome de Cushing
- Phéochromocytome
- Hyperparathyroïdie*

Hypertension gravidique

Figure 14.16 Causes d'hypertension secondaire.
* Il y a une association entre l'hyperparathyroïdie et l'hypertension, mais l'hypertension persiste souvent après ablation des parathyroïdes.

Explorations biochimiques chez les patients hypertendus

Explorations	Explications
Analyse urinaire	Pour les protéines (pathologie rénale) et le glucose (diabète, un facteur de risque cardiovasculaire)
Créatinine plasmatique	Pathologie rénale
Potassium plasmatique	Excès de minéralocorticoïdes (primaire ou secondaire)
Calcium plasmatique	Hyperparathyroïdie
Cholestérol et triglycérides plasmatiques	Évaluation du risque cardiovasculaire
Rénine et aldostérone* plasmatiques	Syndrome de Conn
Test court de suppression à la dexaméthasone*	Syndrome de Cushing
Métabolites urinaires des catécholamines*	Phéochromocytome

Figure 14.17 Explorations biochimiques chez les patients hypertendus.
* Dans un contexte clinique particulier ou si le bilan de base oriente vers une étiologie spécifique.

Résumé

- Les principaux lipides sanguins sont les **triglycérides**, source importante d'énergie, et le **cholestérol**, constituant des membranes cellulaires et de leurs organites. Le cholestérol et les triglycérides sont insolubles dans l'eau et transportés dans le sang par les **lipoprotéines**, complexes de lipides et de protéines spécifiques appelés apoprotéines.
- Il y a quatre classes principales de lipoprotéines : (1) les **chylomicrons**, qui transportent les lipides exogènes, c'est-à-dire alimentaires (principalement des triglycérides) de l'intestin aux tissus périphériques ; (2) les **lipoprotéines de très basse densité** (VLDL), qui transportent les triglycérides endogènes du foie vers les autres tissus ; (3) les **lipoprotéines de basse densité** (LDL), qui transportent le cholestérol du foie aux tissus périphériques, et (4) les **lipoprotéines de haute densité** (HDL), impliquées dans le transport reverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, où il est métabolisé. Ces particules sont dans un état dynamique et il y a en permanence des échanges de lipides et de protéines entre elles.
- L'**hypercholestérolémie**, quand elle est due à une augmentation des LDL, est un facteur de **risque cardiovasculaire** important ; une augmentation du cholestérol HDL présente au contraire un effet protecteur. L'**hypertriglycéridémie** est un facteur de risque cardiovasculaire moins important qui, lorsqu'elle est particulièrement sévère, peut entraîner une pancréatite. L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont associées à différents types de dépôts lipidiques cutanés, ou xanthomes.
- Une **hyperlipidémie peut être primitive**, c'est-à-dire génétiquement déterminée, ou bien **secondaire à diverses situations pathologiques**, comprenant le diabète, l'hypothyroïdie, l'obésité, l'alcoolisme, certaines pathologies rénales ou certains médicaments. Le diagnostic d'hyperlipidémie primitive est suspecté après élimination de toutes les causes secondaires, en particulier s'il y a des antécédents familiaux ; il arrive souvent qu'une prédisposition génétique à l'hyperlipidémie soit aggravée par l'existence d'une étiologie secondaire.
- L'hyperlipidémie primitive la plus importante est l'**hypercholestérolémie familiale**. Les bases moléculaires de cette pathologie sont un déficit fonctionnel ou une diminution du nombre des récepteurs LDL, ce qui entraîne une diminution de la clairance sanguine des LDL et une augmentation de la synthèse du cholestérol. La forme hétérozygote a une fréquence d'environ 0,2 % avec une augmentation importante du risque cardiovasculaire. La forme homozygote est très rare ; les patients affectés développent des pathologies cardiovasculaires dans l'adolescence. Les autres hyperlipidémies héréditaires comprennent l'hypertriglycéridémie familiale, l'hyperlipidémie combinée familiale et la dysbêtalipoprotéinémie, dans laquelle des particules de densité intermédiaire, les IDL, s'accumulent.
- Le **dépistage de l'hypercholestérolémie** est indispensable chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaires ou d'hyperlipidémies, et chez les patients ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, des xanthomes ou un sérum lipémique. Le dépistage de tous les adultes serait souhaitable.
- Les bases du **traitement des hyperlipidémies** sont en relation avec leur rôle dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires. La prise en charge des hyperlipidémies secondaires doit cibler en premier lieu la cause sous-jacente. Les hyperlipidémies primitives qui ne répondent pas suffisamment au régime alimentaire et aux modifications d'hygiène de vie nécessitent un traitement médicamenteux (à l'exception de l'hypertriglycéridémie isolée, facteur de risque de pancréatite), toujours intégré dans le contexte général de la prise en charge du risque cardiovasculaire, avec identification et traitement des autres facteurs de risque, notamment l'hypertension et le tabagisme.
- Le bilan biochimique est utile au diagnostic d'**infarctus du myocarde**, bien qu'il soit en pratique plus intéressant en diagnostic d'exclusion qu'en diagnostic de confirmation avant l'initiation de la thrombolyse.
- Le dosage des **peptides natriurétiques** est intéressant dans l'exploration de l'**insuffisance cardiaque**.
- L'**hypertension** est une pathologie courante. Elle est le plus souvent « essentielle », mais les explorations à la recherche d'une cause sous-jacente (généralement endocrinienne) ne sont pas à négliger. Des analyses simples sont réalisées chez tous les patients, et des examens plus complexes sont prescrits en deuxième intention, lorsque le bilan initial est perturbé, lorsque l'hypertension est particulièrement sévère ou difficile à contrôler ou lorsqu'il existe des signes cliniques évocateurs d'une étiologie particulière.

Chapitre 15

SYSTÈME LOCOMOTEUR ET SYSTÈME NERVEUX

INTRODUCTION

Il est pratique d'aborder ces deux systèmes dans le même chapitre. Bien que les pathologies correspondantes n'aient que peu ou pas de relation entre elles, il existe malgré tout des liens fonctionnels. Ce chapitre est consacré principalement à la biochimie clinique des pathologies osseuses métaboliques, des pathologies articulaires et des pathologies musculaires. De nombreuses affections, dont la base physiopathologique est essentiellement biochimique, affectent le système nerveux central et le système nerveux périphérique ; la plupart sont rares et sortent du cadre de cet ouvrage, mais pour certaines, plus fréquentes, les examens biochimiques peuvent présenter un intérêt, même limité.

PATHOLOGIES OSSEUSES MÉTABOLIQUES

L'os a trois fonctions importantes : il représente le support structural de l'organisme ; il porte la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse ; il est métaboliquement actif et joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du calcium et du phosphate (voir chapitre 12). L'os est constitué par une matrice de nature protéique, dont 90 % sont représentés par des fibres de collagène de type I, le reste correspondant à des protéoglycanes et diverses

glycoprotéines. Cette matrice organique est le support d'une matrice minérale, représentée par des cristaux d'hydroxyapatite et de carbonate de calcium, sous forme d'aiguilles hexagonales. Sur le plan structural, l'os présente deux types de constituants : l'os cortical compact et l'os trabéculaire spongieux, qui est le support de la moelle osseuse.

L'os adulte subit un remodelage constant, processus qui implique environ 5 % du squelette à tout moment. Ce phénomène comprend la résorption de petites quantités d'os par les ostéoclastes et leur remplacement par de l'os nouveau généré par les ostéoblastes (figure 15.1). Les ostéoblastes sont mis au repos sous la forme de cellules bordantes tapissant la surface osseuse et peuvent être transformés en ostéocytes. L'ensemble de la séquence est coordonné par des hormones, des facteurs de croissance et des cytokines. Les pathologies osseuses métabo résultent d'une rupture de cet ensemble très ordonne. Les variations correspondantes, observées pour la calcémie, la phosphatémie et l'activité phosphatase alcaline (un marqueur d'activité ostéoblastique), sont résumées sur la figure 15.2.

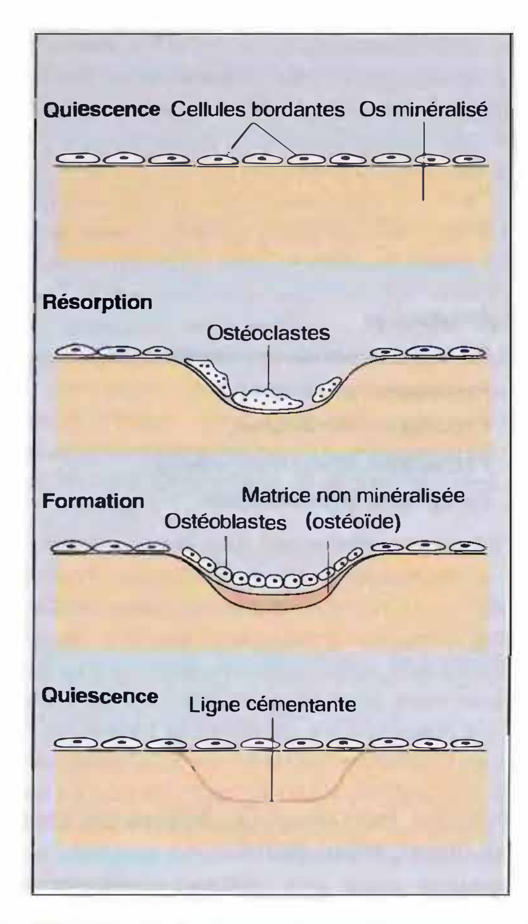


Figure 15.1 Remodelage osseux. Les surfaces osseuses quiescentes sont couvertes par des cellules bordantes qui sont des ostéoblastes au repos. Le remodelage commence par le remplacement de ces cellules par des précurseurs ostéoclastiques recrutés à partir de cellules souches médullaires, probablement en réponse à des cytokines libérées au niveau des aires de microlésions. Ces cellules se différencient en ostéoclastes, qui creusent des puits de résorption. Lorsque la phase de résorption est achevée, les ostéoclastes subissent la mort par apoptose et sont remplacés par des ostéoblastes, qui déposent une nouvelle couche de matrice ostéoïde. Celle-ci se minéralise et une nouvelle phase de quiescence commence. L'ensemble du processus prend 6 à 12 mois.

Rachitisme et ostéomalacie

Ces pathologies sont caractérisées par un défaut de minéralisation de la matrice ostéoïde. Le rachitisme survient au cours de la petite enfance et de l'enfance (c'est-à-dire pendant la croissance osseuse) ; l'ostéomalacie est l'affection équivalente chez l'adulte. Le défaut de minéralisation est dû le plus souvent à un apport insuffisant en calcium, généralement à cause d'un déficit ou d'une malabsorption de la vitamine D. De tels cas de rachitisme ou d'ostéomalacie « calcipéniques » peuvent être dus également à une altération de la production de calcitriol ou à une résistance à ses actions. Il s'agit des manifestations respectives de deux maladies héréditaires rares : dans le rachitisme vitamino-dépendant de type I, il y a un déficit de la 1α-hydroxylase rénale ; dans le type II, il y a une résistance aux effets du calcitriol. Dans les deux cas, le mode de transmission est autosomique récessif. Il existe aussi une altération de la production du calcitriol dans l'insuffisance rénale chronique, qui contribue à la pathogenèse de l'ostéodystrophie rénale, dans laquelle des signes d'ostéomalacie sont habituellement présents.

Un défaut de minéralisation osseuse peut être dû également à un apport insuffisant de phosphate. La cause est généralement une fuite rénale tubulaire de phosphate, comme dans le syndrome de Fanconi, l'acidose tubulaire rénale de type 1 et, de façon isolée, dans le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X.

Les signes cliniques de rachitisme et d'ostéomalacie comprennent des douleurs et une fragilité osseuses, et (en particulier dans le rachitisme) des malformations du squelette. Une faiblesse musculaire proximale est souvent présente ; l'hypocalcémie est parfois symptomatique mais, pour environ 50 % des patients présentant une maladie de carence, la calcémie est maintenue dans l'intervalle de référence par une hyperparathyroïdie secondaire. L'ostéomalacie peut coexister avec l'ostéoporose.

Le rachitisme et l'ostéomalacie donnent tous les deux des aspects radiologiques caractéristiques, pas toujours très apparents dans l'ostéomalacie, et la biopsie osseuse est parfois nécessaire en confirmation du diagnostic. Le traitement repose sur la vitamine D ou l'un de ses dérivés hydroxylés, en association avec une supplémentation en calcium et en phosphate si nécessaire.

	Plasma			
Affections	**Calcium**	**Phosphate**	**Phosphatase alcaline**	**Autre**
Ostéoporose	N	N	N	–
Ostéomalacie	↓ ou N	↓	↑ (↑↑)†	–
Maladie de Paget	N (↑*)	N	↑↑↑	–
Ostéodystrophie rénale	↓ ou N	↑	↑	↑ créatinine
Hyperparathyroïdie primaire	↑	N ou ↓	N ou ↑	–
Métastases osseuses	N ou ↑	↓ N ou ↑	↑	–

*Au cours de l'immobilisation. †Au début de la phase de récupération.

Figure 15.2 Modifications des paramètres biochimiques plasmatiques dans les pathologies osseuses métaboliques. N : normal.

Ostéoporose

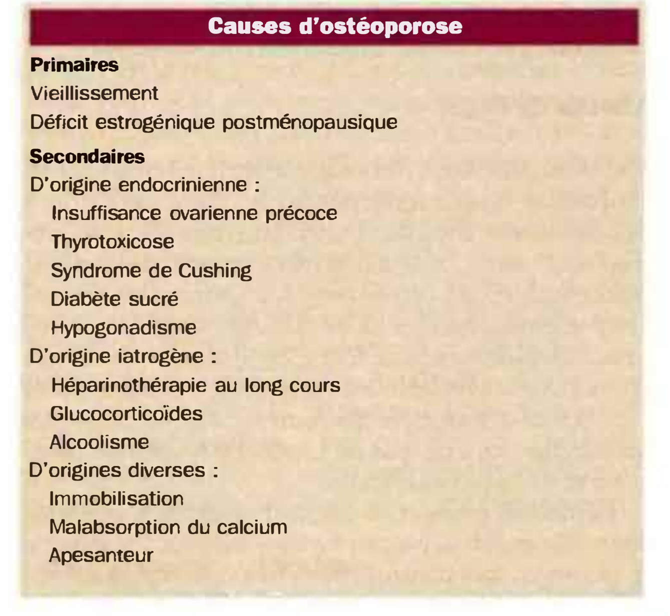
L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse osseuse et par des anomalies de la micro-architecture osseuse, qui rendent l'os plus fragile et le prédisposent aux fractures. Les fractures surviennent plus volontiers au niveau des corps vertébraux, du poignet et du fémur proximal ; elles représentent une source importante de morbidité et de mortalité. Le risque fracturaire global dû à l'ostéoporose est d'environ 40 % chez la femme et 15 % chez l'homme.

Les deux étiologies les plus fréquentes sont le déficit en estrogènes postménopausique et le vieillissement. L'ostéoporose postménopausique résulte d'une perte osseuse accélérée et affecte en premier lieu l'os trabéculaire. Elle entraîne typiquement des fractures par compression des corps vertébraux (conduisant à des déformations et à une diminution de taille). L'ostéoporose liée à l'âge survient chez l'homme et la femme. Elle résulte d'une perte osseuse (environ 1 % de la masse osseuse par an) liée à une diminution relative de l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique, selon le processus de remodelage qui prend place au cours du vieillissement. Elle affecte aussi bien l'os trabéculaire que l'os cortical et elle est associée en particulier à des fractures du col du fémur.

Ces deux types d'ostéoporose sont qualifiés de primaires. L'ostéoporose peut être aussi secondaire à diverses affections (voir figure 15.3), souvent chez des personnes plus jeunes. Ces affections peuvent aussi exacerber l'ostéoporose primaire.

Le diagnostic d'ostéoporose repose sur les mesures de densité osseuse, par exemple par absorptiométrie biphotonique à rayons X (*dual-energy X-ray absorptiometry* [DEXA]). L'ultrasonographie quantitative semble être une méthode prometteuse, mais elle n'est pas encore tout à fait évaluée. La calcémie et la phosphatémie sont normales dans l'ostéoporose non compliquée ; il en est de même pour l'activité phosphatase alcaline (sauf en cas de fracture ou d'existence d'une ostéomalacie associée).

On porte actuellement un grand intérêt au développement de marqueurs du remodelage osseux susceptibles de permettre le dépistage des patients à risque d'ostéoporose (à déminéralisation rapide) et de suivre les effets des traitements. Plusieurs marqueurs sont disponibles pour l'évaluation de la résorption et de la formation osseuses. Les marqueurs de résorption comprennent différentes molécules dérivant du collagène, par exemple les molécules de pontage du collagène (désoxypyridinoline et pyridinoline, toutes deux mesurées dans l'urine) et les télopeptides C-terminaux du collagène de type I (mesurés dans le sérum). Les marqueurs de formation osseuse comprennent l'ostéocalcine plasmatique, la phosphatase alcaline osseuse et les peptides terminaux du procollagène



Causes d'ostéoporose

Primaires
Vieillissement
Déficit estrogénique postménopausique

Secondaires
D'origine endocrinienne :
- Insuffisance ovarienne précoce
- Thyrotoxicose
- Syndrome de Cushing
- Diabète sucré
- Hypogonadisme

D'origine iatrogène :
- Héparinothérapie au long cours
- Glucocorticoïdes
- Alcoolisme

D'origines diverses :
- Immobilisation
- Malabsorption du calcium
- Apesanteur

Figure 15.3 Causes d'ostéoporose.

de type I (N-terminaux et C-terminaux). Tous ces marqueurs sont extrêmement prometteurs mais, pour le moment, aucun n'a montré une supériorité par rapport aux autres. Leur intérêt en pratique clinique reste encore à établir, mais l'abolition des marqueurs de résorption au cours du traitement par les bisphosphonates et les estrogènes est évidente beaucoup plus précocement (environ 3 mois) que les modifications de la densité osseuse (jusqu'à 2 ans) ; de plus, une insuffisance de réponse signe une non-observance thérapeutique.

L'ostéoporose est associée à une morbidité et à une mortalité élevées. Les mesures préventives que l'on peut préconiser comprennent la pratique d'exercices modérés et bien tolérés, un apport alimentaire en calcium suffisant, en particulier au cours de la croissance, pour optimiser le pic de masse osseuse, puis la poursuite ultérieure de ces mesures, la réduction de la consommation alcoolique et l'arrêt du tabac, afin de ralentir le processus. Chez les femmes présentant une ménopause précoce, le traitement hormonal substitutif (THS) est la mesure de prévention la plus efficace. Les bisphosphonates (médicaments qui réduisent l'activité ostéoclastique) sont considérés comme le traitement de choix. Le THS est également efficace, même chez les femmes âgées, mais les bénéfices sont à envisager par rapport à l'augmentation du risque de certaines pathologies malignes. La supplémentation en calcium et en vitamine D, la calcitonine et le calcitriol peuvent être intéressants dans des cas particuliers. La testostérone est efficace dans l'hypogonadisme masculin, mais ne doit pas être prescrite si la fonction testiculaire est normale, en raison du risque d'augmentation de cancer de la prostate. Un traitement intermittent par parathormone est en cours d'évaluation. Lorsque l'ostéoporose est bien établie, il est important d'identifier et de prendre en charge les facteurs de risque de chutes (par exemple hypotension orthostatique).

Maladie de Paget

C'est une pathologie d'étiologie inconnue (même si l'on soupçonne l'implication potentielle d'une infection à paramyxovirus chez des individus génétiquement prédisposés), caractérisée par l'augmentation de l'activité ostéoclastique, qui détermine une augmentation de l'activité ostéoblastique et donc une formation d'os nouveau. L'os nouveau qui se forme est anormal et se dépose d'une façon totalement désorganisée. Il en résulte des os plus épais, déformés et douloureux. Les os impliqués sont le plus souvent ceux du bassin, de la colonne vertébrale et du crâne, et le fémur.

La maladie de Paget est une pathologie de la personne âgée. Elle est fréquemment asymptomatique : seulement 5 % environ des patients présentent une expression clinique, dont la plus fréquente est la douleur (80 % des plaintes). Les autres manifestations sont les déformations osseuses, les fractures pathologiques, la compression des tissus adjacents (par exemple le nerf auditif, entraînant une surdité) et une ischémie par hémodétournement dans laquelle l'augmentation de la vascularisation de l'os anormal détourne le flux sanguin des tissus adjacents. L'ostéosarcome est une complication gravissime, mais rare (< 1 %).

L'activité phosphatase alcaline est élevée et reflète le processus osseux actif ; la calcémie et la phosphatémie sont généralement normales, bien qu'une hypercalcémie puisse se développer en cas d'immobilisation. Le traitement repose sur la prescription d'analgésiques et, dans les cas plus sévères, sur l'utilisation des bisphosphonates ou d'autres agents permettant de réduire l'activité ostéoclastique.

Cas clinique 15.1

Chez un homme âgé, qui se plaint de douleurs violentes au niveau du bassin et des cuisses, une maladie de Paget est diagnostiquée sur la base d'arguments radiologiques. L'activité phosphatase alcaline sérique est à 750 U/l. Il est traité par bisphosphonates per os et il récupère bien sur le plan clinique, même si les douleurs aux cuisses reviennent à l'arrêt du traitement.

Bilan

L'évolution de l'activité phosphatase alcaline est montrée sur la figure 15.4.

Commentaires

Dans la maladie de Paget, l'anomalie primitive est l'augmentation de l'activité ostéoclastique, qui entraîne secondairement une augmentation de l'activité ostéoblastique, reflétée par l'élévation de l'activité phosphatase alcaline sérique. Il est possible d'effectuer des mesures itératives, comme dans ce cas, pour suivre l'évolution de la maladie et la réponse au traitement.

On peut également suivre l'évolution de la maladie de Paget par des mesures répétées de l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline. Cet acide aminé, constituant du collagène, n'est pas réutilisé dans l'organisme et, une fois libéré de l'os par l'activité des ostéoclastes, il est excrété dans l'urine. L'hydroxyproline est présente dans certains produits alimentaires, par exemple jus de viande ou gelées, qu'il faut donc éviter de consommer pendant la période de recueil des urines. Les autres sources de collagène, notamment cutanées, contribuent aussi à l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.

Ostéodystrophie rénale

Les patients au stade terminal de l'insuffisance rénale développent une maladie osseuse complexe, qui résulte

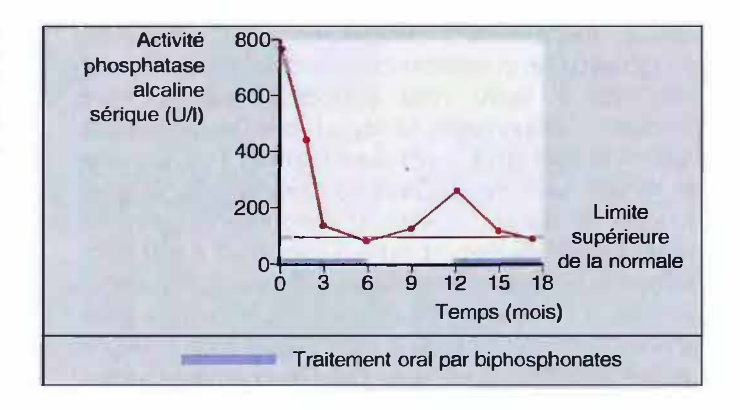


Figure 15.4 Évolution de l'activité phosphatase alcaline sérique chez un patient atteint de maladie de Paget. Les périodes de traitement par bisphosphonates per os sont indiquées. Après une bonne réponse à la première période de traitement, l'activité phosphatase alcaline commence à augmenter, indiquant une rechute : on obtient à nouveau une bonne réponse thérapeutique à la reprise du traitement.

primitivement de la diminution de synthèse rénale du calcitriol. Cette affection est détaillée au chapitre 4.

Manifestations osseuses de l'hyperparathyroïdie

La traduction clinique osseuse est considérée depuis longtemps comme l'une des manifestations cardinales de l'hyperparathyroïdie (voir chapitre 12), mais la plupart des patients concernés sont aujourd'hui dépistés sur la base d'une hypercalcémie découverte de façon fortuite. Ils sont généralement asymptomatiques et n'ont pas de signes osseux, physiques ou radiologiques. L'activité phosphatase alcaline plasmatique est normale, tant qu'il n'y a pas de composante osseuse significative.

Les manifestations osseuses caractéristiques de l'hyperparathyroïdie comprennent les douleurs osseuses et la mise en évidence d'aires de résorption bien localisées à la radiographie, par exemple une résorption osseuse sous-périostée, une hypertransparence osseuse au niveau du crâne ou des images kystiques (tumeurs brunes, composées d'ostéoclastes et de tissu fibreux). Tous ces signes sont dus à l'augmentation de l'activité ostéoclastique, et toute élévation de l'activité phosphatase alcaline plasmatique, à l'augmentation associée de l'activité ostéoblastique.

PATHOLOGIES ARTICULAIRES

Il peut y avoir une atteinte des articulations dans des maladies très diverses, spécifiques ou générales. L'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou les autres arthrites inflammatoires sont une source majeure de douleur et d'invalidité. Dans la plupart des cas, le rôle du laboratoire de biochimie au niveau de la prise en charge est limité : l'exemple le plus significatif est celui du dosage de la protéine C-réactive (voir p. 230) dans le suivi des syndromes inflammatoires. Pour certaines affections, toutefois, le bilan biochimique est important, à la fois dans le diagnostic et la prise en charge : il s'agit des arthrites à cristaux et, en particulier, de la goutte.

La plupart des laboratoires de biochimie sont également capables de dépister les autoanticorps. Le facteur rhumatoïde (anticorps de classe IgM, dirigé contre la portion Fc d'une molécule d'IgG) est présent chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Environ 30 % des patients atteints sont aussi positifs pour les anticorps antinucléaires, qui sont par ailleurs plus particulièrement associés au lupus érythémateux disséminé (LED). Ces deux affections (en particulier le LED) touchent d'autres tissus que les articulations.

Goutte et hyperuricémie

L'expression clinique de la goutte résulte du dépôt de cristaux d'urate monosodique dans le cartilage, la synovie et le liquide synovial des articulations, en conséquence d'une hyperuricémie. L'acide urique est le produit terminal du métabolisme des purines chez l'homme. Au pH physiologique, l'acide urique est ionisé à 98 % et donc présent principalement sous forme d'ion urate. Dans le liquide extracellulaire (LEC), où le sodium est le cation principal, l'acide urique est présent en solution, sous la forme de son sel de sodium, l'urate monosodique. Ce sel présente une solubilité faible, et le LEC se sature à des concentrations légèrement supérieures à celles observées d'ordinaire. Chez les patients en hyperuricémie, il y a donc une tendance à former des cristaux d'urate monosodique. En dehors de la crise de goutte aiguë, les autres manifestations de formation cristalline comprennent les calculs rénaux et les tophi (accrétions d'urate de sodium dans les tissus mous). Une augmentation soudaine de la production d'urate, par exemple à la suite du traitement d'une hémopathie maligne, peut conduire à une cristallisation généralisée dans les tubules rénaux, entraînant obstruction et insuffisance rénale aiguë (néphropathie aiguë due à l'urate).

Métabolisme de l'acide urique

Les nucléotides puriques sont des constituants essentiels des acides nucléiques : ils jouent un rôle déterminant

dans le métabolisme énergétique, les réactions de phosphorylation et agissent comme des messagers intracellulaires. Il existe trois sources de purines chez l'homme : l'alimentation, la dégradation des nucléotides endogènes et la synthèse de novo (figure 15.5). Comme les purines sont métabolisées en acide urique, le pool corporel de l'urate (et donc la concentration plasmatique) dépend du rapport entre la formation à partir des différentes sources et l'excrétion. L'urate est excrété par les reins et l'intestin, l'excrétion rénale comptant pour environ deux tiers du total. L'urate sécrété dans l'intestin est métabolisé en dioxyde de carbone et ammoniac par action bactérienne (uricolyse).

Le métabolisme rénal de l'urate est complexe (figure 15.6). Il est filtré au niveau glomérulaire et presque totalement réabsorbé au niveau du tube contourné proximal ; au niveau distal, il y a à la fois une sécrétion et une réabsorption. La clairance normale de l'urate représente environ 10 % de la charge filtrée. Chez le sujet normal, l'excrétion de l'urate augmente si la charge filtrée augmente. Dans l'insuffisance rénale chronique, la concentration plasmatique augmente seulement lorsque le débit de filtration glomérulaire tombe à environ 20 ml/min.

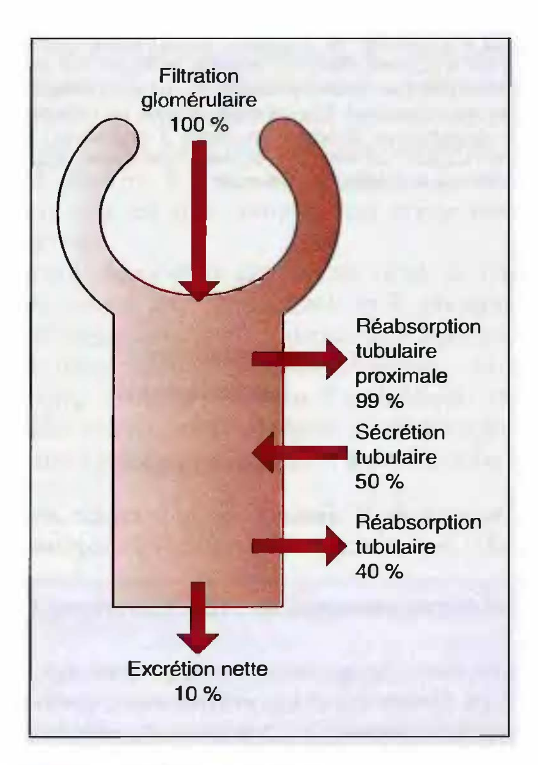


Figure 15.6 Excrétion rénale de l'urate.

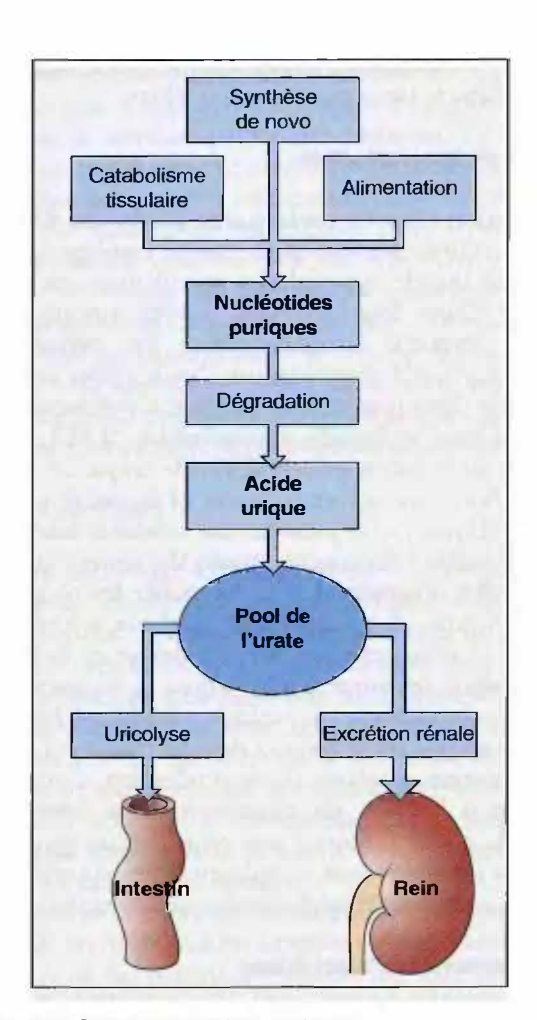


Figure 15.5 Sources et excrétion de l'urate.

Les purines alimentaires correspondent à environ 30 % de la fraction excrétée. La mise en place d'un régime dépourvu de purines diminue classiquement l'uricémie de seulement 10–20 %.

Les voies métaboliques conduisant à la synthèse de l'acide urique sont indiquées sur la figure 15.7. La synthèse de novo conduit à la formation d'inosine monophosphate (IMP), qui peut être convertie en deux nucléotides, l'adénosine monophosphate (AMP) et la guanosine monophosphate (GMP). La dégradation des nucléotides implique la formation des nucléosides respectifs (inosine, adénosine et guanosine) ; ceux-ci sont alors métabolisés en purines. La purine qui dérive de l'IMP est l'hypoxanthine, qui est convertie par la xanthine oxydase en xanthine puis en acide urique. La guanine peut être métabolisée en xanthine (et donc en acide urique) directement, au contraire de l'adénine. Toutefois, l'AMP peut être convertie en IMP par l'AMP désaminase et, au niveau des nucléosides, l'adénosine peut être convertie en inosine. Ainsi, un surplus de GMP et d'AMP peut être transformé en acide urique et excrété.

Toutefois, l'excrétion de l'acide urique représente la phase finale d'un investissement métabolique important, car la purinosynthèse demande un apport énergétique considérable. Il existe donc des voies de récupération des

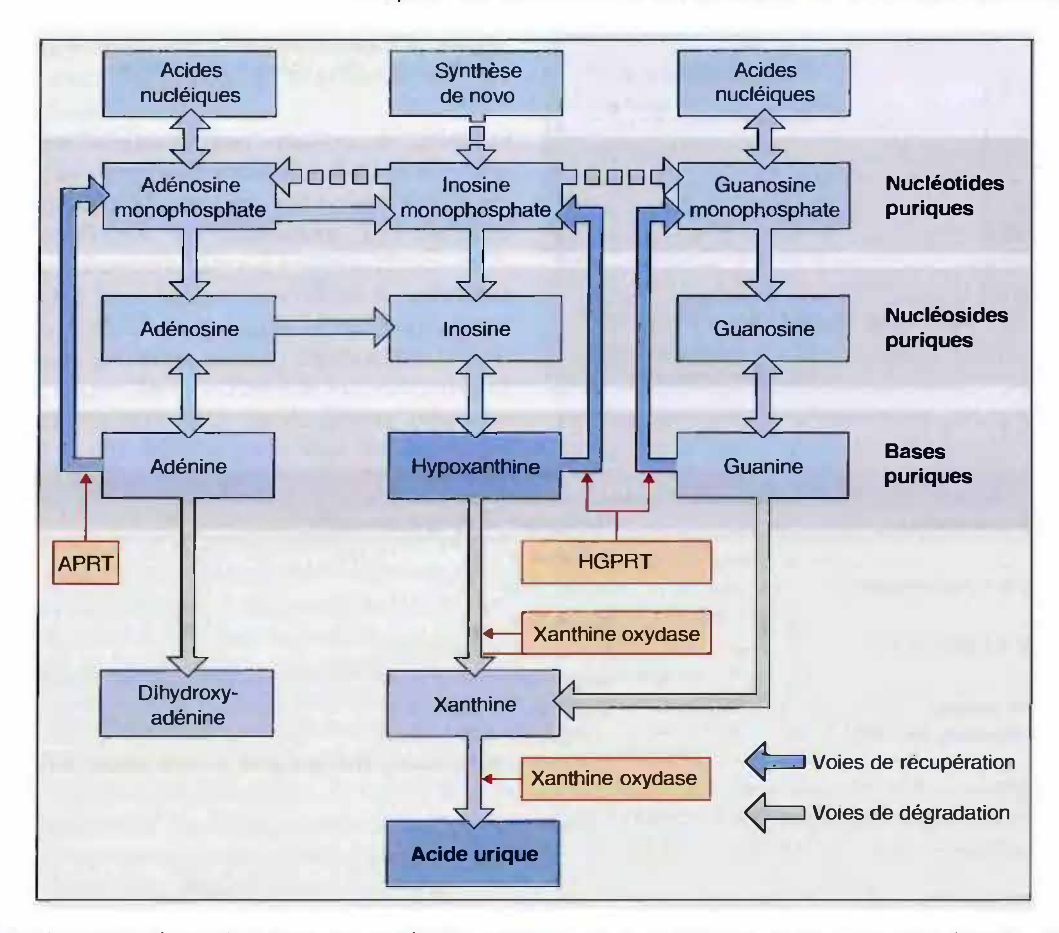


Figure 15.7 Schéma simplifié du métabolisme des nucléotides puriques et de la synthèse de l'acide urique chez l'homme. APRT : adénine phosphoribosyl transférase ; HGPRT : hypoxanthineguanine phosphoribosyl transférase.

purines et de reformation des nucléotides sources. Pour la guanine et l'hypoxanthine, l'enzyme qui intervient est l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) et, pour l'adénine, l'adénine phosphoribosyl transférase (APRT).

L'uricémie est, en général, plus élevée chez l'homme que chez la femme. Une augmentation importante survient chez l'homme au moment de la puberté (en comparaison, l'augmentation chez la femme est moindre) et chez la femme en périménopause (figure 15.8). L'uricémie a tendance à être plus importante dans les catégories socioprofessionnelles élevées et chez l'obèse. Les concentrations plasmatiques de l'urate présentent des variations considérables, génétiquement déterminées, entre les différents groupes ethniques.

Chez l'homme adulte, la limite supérieure de l'intervalle de référence est généralement fixée à 0,42 mmol/l (0,36 mmol/l chez la femme). En solution aqueuse, à pH 7,4 ([H^+] 40 nmol/l), à 37 °C, et lorsque la force ionique est comparable à celle du plasma, la solubilité de l'urate monosodique est de 0,57 mmol/l ; dans le plasma, la présence des protéines semble la diminuer un peu.

Hyperuricémie

L'hyperuricémie peut être due à une augmentation de la formation de l'acide urique, à une diminution de l'excrétion, ou à une association des deux. Quelques causes d'augmentation de la formation sont données sur la figure 15.9.

Quand l'hyperuricémie est due à une diminution de l'excrétion, c'est l'excrétion rénale qui est généralement impliquée. En effet, dans l'hyperuricémie, la quantité totale d'urate éliminée par uricolyse dans l'intestin est augmentée. La figure 15.6 montre que la diminution de l'excrétion rénale de l'urate peut résulter d'une baisse de la filtration glomérulaire ou de la sécrétion tubulaire. L'uricémie n'augmente que tardivement dans l'insuffisance rénale chronique, mais de nombreux facteurs peuvent affecter la fonction tubulaire et donc entraîner une hyperuricémie ; les plus importants sont énumérés sur la figure 15.9. Une consommation alcoolique excessive augmente probablement la dégradation des nucléotides à adénine (et certaines boissons alcoolisées contiennent de fortes concentrations de purines), mais toute augmentation de la production de lactate due à l'alcool peut également altérer l'excrétion de l'urate.

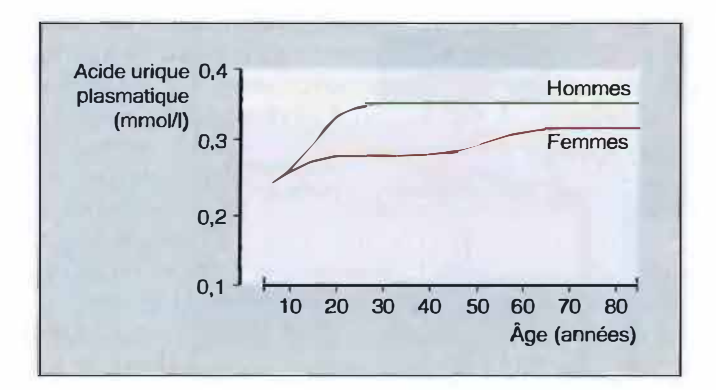


Figure 15.8 Valeurs moyennes des concentrations plasmatiques d'acide urique chez l'homme et la femme.

Causes d'hyperuricémie	
Augmentation de la formation	**Diminution de l'excrétion rénale**
Primaire	**Primaire**
Augmentation de la purinosynthèse :	Idiopathique
Idiopathique	**Secondaire**
Erreur innée du métabolisme	Maladie rénale chronique
Secondaire	Augmentation de la réabsorption rénale/diminution de la sécrétion :
Apport alimentaire excessif	Diurétiques thiazidiques
Altération du métabolisme de l'ATP :	Salicylés (faibles doses)
Alcool	Acides organiques (par exemple acide lactique, produit du métabolisme de l'alcool)
Hypoxie tissulaire	Plomb
Augmentation du *turnover* des acides nucléiques :	
Pathologies malignes	
Psoriasis	
Médicaments cytotoxiques	

Figure 15.9 Causes d'augmentation de la formation d'acide urique et de diminution de son excrétion rénale. Noter que les salicylés réduisent l'excrétion de l'acide urique seulement à faibles doses ; à fortes doses (> 4 g/24 h) l'aspirine a un effet uricosurique car il bloque la réabsorption tubulaire de l'acide urique.

Goutte

La goutte aiguë est caractérisée par des douleurs articulaires sévères, d'installation rapide, associées à un gonflement et une rougeur. Le risque de goutte augmente en même temps que la concentration plasmatique de l'urate (figure 15.10). À une concentration donnée, le risque est similaire pour l'homme et pour la femme. Toutefois, bien que l'hyperuricémie soit un prérequis pour le développement de la goutte, celle-ci n'en est pas systématiquement une complication. Ainsi, environ 85 % des patients en hyperuricémie restent asymptomatiques toute leur vie.

goutte peut être favorisée par une modification soudaine (augmentation ou diminution) de la concentration plasmatique de l'urate. Lorsque celle-ci diminue rapidement chez un patient en hyperuricémie (par exemple à la suite d'un changement de régime, d'une diminution de la consommation alcoolique ou d'un traitement hypo-uricémiant), elle peut très bien ne pas être élevée au moment de la crise. La solubilité de l'urate monosodique diminue rapidement lorsque la température s'abaisse, ce qui explique, du moins en partie, que

Uricémie (mmol/l)	Risque de développement de la goutte (%)
< 0,41	1
0,42–0,47	1
0,48–0,53	4
> 0,54	50

Figure 15.10 Risque de développement de la goutte par rapport à la concentration plasmatique de l'acide urique. Les données sont exprimées en terme d'incidence par an pour 1000 sujets de sexe masculin. Les femmes ont un profil semblable, mais les taux plasmatiques supérieurs à 0,48 mmol/l sont rares.

les articulations périphériques, qui présentent une température intra-articulaire plus basse, aient tendance à être plus souvent affectées.

La goutte est habituellement qualifiée de primaire (idiopathique) ou secondaire (lorsqu'un facteur d'hyperuricémie est présent). Cependant, elle est peu fréquente lorsque l'hyperuricémie est secondaire. L'observation d'une tendance familiale pour l'hyperuricémie et la goutte a conduit à la recherche d'un défaut métabolique héréditaire. Bien qu'il existe quelques très rares affections pour lesquelles un tel défaut conduit effectivement à une hyperuricémie, aucun élément d'héritabilité n'est retrouvé dans l'immense majorité des cas de goutte primaire. À peu près 90 % des patients présentent un taux d'excrétion insuffisant par rapport à la concentration plasmatique, et les 10 % restants, une production excessive. Des facteurs alimentaires et la consommation alcoolique exacerbent l'hyperuricémie dans la moitié des cas environ, et les concentrations plasmatiques de l'urate restent malgré tout élevées, même si l'on intervient sur ces facteurs diététiques. La goutte est rare chez la femme avant la ménopause, les concentrations plasmatiques de l'urate étant en effet bien plus faibles que celles de l'homme au même âge (voir figure 15.8), mais l'incidence augmente de façon marquée après la ménopause.

Les patients goutteux ont fréquemment une hyperlipidémie (notamment une hypertriglycéridémie). Le lien entre les deux affections est incertain : il est peut-être génétique et/ou lié à des facteurs favorisants communs, comme l'alcool.

Cas clinique 15.2

Après un dîner d'affaire, un homme obèse âgé de 55 ans est tiré de son sommeil par une douleur très violente au niveau de la première articulation métatarsophalangienne gauche. Il est incapable de poser le pied à terre. L'articulation touchée est chaude, gonflée, rouge et extrêmement tendue. Il est traité par indométacine et les symptômes disparaissent rapidement. Un an avant, il a eu un épisode de colique néphrétique, mais il était alors trop occupé sur le plan professionnel pour entreprendre des examens médicaux.

Bilan

Sérum :	Acide urique	0,78 mmol/l

Commentaires

Il s'agit d'une forme typique de goutte. La crise est souvent brutale, nocturne et affecte une seule articulation. Dans 70 % des cas, c'est l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil qui est touchée en premier. Les signes classiques d'inflammation sont présents et l'hyperuricémie est confirmée. Dans ce cas, l'épisode antérieur de colique néphrétique peut très bien avoir été dû à un calcul d'urate. La goutte est plus fréquente chez l'homme que chez la femme ; elle est associée à l'appartenance à un milieu social élevé, à une position de cadre, à l'obésité, à l'hypertriglycéridémie, à l'hypertension et aux excès alimentaires ou alcooliques.

Diagnostic

Le diagnostic de la goutte est avant tout clinique, mais il est conforté par la mise en évidence d'une hyperuricémie. Le diagnostic est confirmé par la présence des tophi ou des cristaux d'urate monosodique dans le liquide synovial. Ce sont des cristaux en forme d'aiguille, de 2-10 μm de long et associés à des polynucléaires neutrophiles. Ils montrent une biréfringence fortement négative quand ils sont observés en lumière polarisée.

Le diagnostic différentiel inclut les autres arthropathies à cristaux et l'arthrite septique.

Physiopathologie

Les cristaux d'urate monosodique qui se forment dans les articulations sont épurés par les polynucléaires neutrophiles, dont ils endommagent les membranes lysosomales, provoquant un éclatement cellulaire. La formation d'ions superoxydes et la libération d'enzymes lysosomales dans les articulations entraînent une réaction inflammatoire aiguë. La libération d'interleukines et d'autres médiateurs de l'inflammation par les monocytes et les macrophages tissulaires représente aussi un stimulus inflammatoire.

Prise en charge

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (parmi lesquels l'indométacine, le plus utilisé dans cette indication) sont prescrits dans le traitement de la goutte aiguë. La colchicine est également efficace. Les stéroïdes sont parfois nécessaires.

Aucun de ces agents n'agit sur l'hyperuricémie. Celle-ci peut être traitée par des mesures diététiques, l'abstinence d'alcool et, si possible, l'arrêt de médicaments favorisants (en particulier les diurétiques). Les hypo-uricémiants, dont le plus utilisé est l'allopurinol, sont prescrits en traitement à long terme, lorsqu'il y a des accès récurrents de goutte aiguë, en cas d'atteinte rénale ou de calculs rénaux associés à l'hyperuricémie, de goutte tophacée, ou après une crise dans un contexte d'hyperuricémie. L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase, qui inhibe de ce fait la synthèse de l'urate à partir de la xanthine. Il diminue la concentration plasmatique de l'urate et son excrétion urinaire ; l'excrétion urinaire de la xanthine est augmentée, mais celle-ci est plus soluble dans l'eau que l'urate. L'allopurinol est aussi utilisé de façon prophylactique pour prévenir l'hyperuricémie dans le traitement des hémopathies malignes (voir p. 307).

L'instauration d'un traitement hypo-uricémiant peut précipiter une crise aiguë de goutte et on doit éviter de le prendre dans les quelques semaines qui suivent un épisode aigu. La colchicine est efficace en traitement prophylactique lorsque des crises répétées s'enchaînent, ou si une crise survient en cours de traitement hypo-uricémiant.

Différents stades de la goutte

Quatre stades ont été décrits dans l'histoire naturelle de la goutte (figure 15.11). L'hyperuricémie asymptomatique (1) peut être présente plusieurs années avant qu'une crise aiguë (2) ne soit déclenchée, par exemple par un traumatisme ou une erreur alimentaire. S'ensuit une période asymptomatique de plusieurs mois ou plusieurs années (« période intercritique ») (3), ponctuée par des crises aiguës conduisant, en l'absence de traitement, à la goutte chronique tophacée (4). Depuis l'introduction de l'allopurinol, la goutte tophacée, jusque-là fréquente, est rare. Elle survient actuellement surtout chez la femme âgée, traitée depuis des années par des diurétiques (en particulier les thiazidiques, qui inhibent la sécrétion tubulaire rénale de l'urate) et ne représente plus vraiment une séquelle d'attaques récurrentes de goutte aiguë.

Causes rares d'hyperuricémie

Il existe un certain nombre d'erreurs innées du métabolisme, rares, associées à l'hyperuricémie et à la goutte (figure 15.12). Dans toutes ces affections, l'hyperuricémie est la conséquence d'une augmentation de la synthèse de l'acide urique.

Hypo-uricémie

L'hypo-uricémie est rare et peu significative sur l[illegible] clinique. Elle peut être due soit à une diminution de la synthèse de l'urate, soit à une augmentation de son excrétion ; on la rencontre essentiellement dans le déficit congénital en xanthine oxydase (xanthinurie), les pathologies hépatiques sévères et les affections rénales tubulaires comme le syndrome de Fanconi. Elle peut être aussi la conséquence d'une posologie excessive d'allopurinol ou de l'utilisation de médicaments uricosuriques comme le probénécide.

Autres arthropathies à cristaux

La goutte n'est pas la seule arthropathie à cristaux. Le dépôt de pyrophosphate de calcium dans les articulations peut mimer une goutte clinique (pseudogoutte). Il peut aussi entraîner une arthropathie chronique qui ressemble à de l'arthrose. On peut rechercher les cristaux de pyrophosphate de calcium dans le liquide synovial. Ils présentent une morphologie caractéristique, rhomboïde ou en forme de baguette, et montrent une biréfringence positive modérée en lumière polarisée. Une chondrocalcinose (dépôt de calcium dans le cartilage articulaire) peut également être présente. L'arthropathie à pyrophosphate de calcium est principalement une pathologie de la personne âgée. Cette affection peut être familiale, mais la plupart des cas surviennent en association avec une hyperparathyroïdie, une hémochromatose ou d'autres maladies métaboliques.

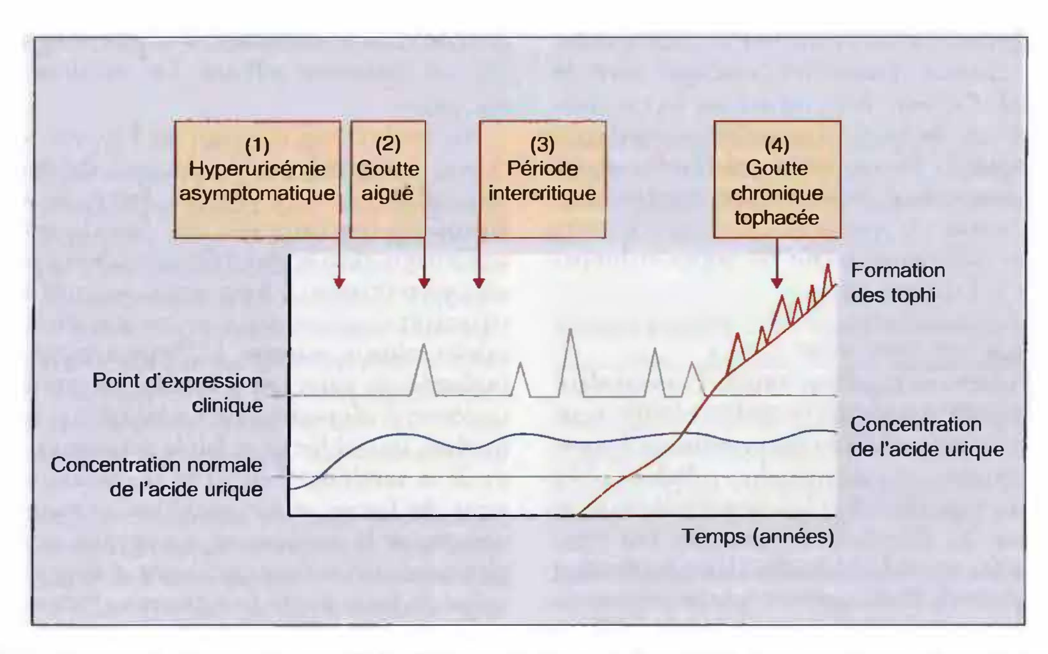


Figure 15.11 Histoire naturelle de la goutte. Adapté de Dieppe et Calvert. Crystals and joint disease, Londres : Chapman & Hall ; 1983.

Principales erreurs innées du métabolisme associées à une hyperuricémie	
Anomalie enzymatique	**Conséquence**
Déficit en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (syndrome de Lesch-Nyhan et variants moins sévères)	La baisse d'activité de la voie de récupération diminue la réutilisation des purines et donc augmente la synthèse de l'acide urique
Déficit en glucose-6-phosphatase (glycogénose de type I)	(1) L'accélération du métabolisme du glucose-6-phosphate par la voie des pentoses phosphates augmente la formation du ribose-5-phosphate, substrat de la synthèse des nucléotides puriques (2) L'hyperlactatémie diminue la sécrétion de l'acide urique au niveau des tubules rénaux
Variant de la phosphoribosyl pyrophosphate synthétase (PRPP synthétase) (avec augmentation d'activité)	Le PRPP est un substrat de la synthèse des nucléotides puriques et active aussi l'enzyme limitante

Figure 15.12 Erreurs innées du métabolisme associées à une hyperuricémie.

Les cristaux d'hydroxyapatite s'accumulent également dans les articulations. Ce phénomène est le plus souvent asymptomatique, mais il détermine parfois une synovite aiguë qui ressemble cliniquement à la goutte. D'autres dépôts surviennent plus rarement, par exemple d'oxalate de calcium chez des patients présentant une hyperoxalurie de type 1.

PATHOLOGIES MUSCULAIRES

Le muscle strié squelettique peut être le siège de différents processus pathologiques, traumatisme, inflammation, myopathies métaboliques (génétiques et acquises) et myopathies héréditaires non métaboliques. Quelques-unes des causes les plus importantes de myopathie sont indiquées sur la figure 15.13. L'exploration biochimique des pathologies musculaires traumatiques et inflammatoires est limitée à la détection des dommages provoqués et de leurs conséquences, alors que les suspicions de myopathie font l'objet d'investigations biochimiques beaucoup plus spécialisées, associées à des examens histologiques et histoenzymologiques.

Marqueurs d'atteinte musculaire

Le marqueur de souffrance musculaire le plus utilisé est une enzyme, la créatine-kinase (CK). Les tissus contiennent trois formes de CK, constituées de dimères de sous-unités musculaires (M) et cérébrales (*brain* [B]). Le muscle strié squelettique contient principalement CK-MM, avec environ 1 % de CK-MB, cette proportion étant plus importante dans les fibres de type I (aérobies, lentes) et dans les fibres en cours de régénération. L'activité plasmatique CK normale est presque entièrement due à CK-MM, et elle provient donc du muscle squelettique. Le muscle cardiaque contient environ 30 % de CK-MB ; l'utilisation des mesures de CK dans la prise en charge des patients présentant un syndrome thoracique aigu est abordée au chapitre 14. Même si l'on estime généralement qu'une élévation de l'activité CK plasmatique, avec plus de 5 % dus à CK-MB, est caractéristique d'une atteinte du muscle cardiaque, il faut toujours considérer que ce tableau peut très bien correspondre à une atteinte du muscle strié squelettique seul, après un traumatisme musculaire, ou bien dans les cas de pathologies musculaires chroniques de l'adulte ou de l'enfant.

Quelques causes de maladies du muscle strié squelettique	
Atteinte physique	Syndrome d'écrasement Ischémie
Inflammation	Polymyosite Dermatomyosite Myosite virale
Origine métabolique	Maladies endocriniennes : Hypo-, hyperthyroïdie Syndrome de Cushing Alcool
Origine génétique	Déficit en phosphorylase Désordres de la β-oxydation Désordres de la chaîne respiratoire mitochondriale Dystrophies musculaires Hyperthermie maligne

Figure 15.13 Quelques causes de maladies du muscle strié squelettique.

L'activité CK plasmatique varie considérablement chez l'individu sain et elle est plus élevée dans certains groupes ethniques, en particulier chez les Afro-Antillais. Les situations qui déterminent une élévation de l'activité CK sont énumérées sur la figure 13.17. Les plus fortes élévations sont rencontrées dans les nécroses musculaires sévères, par exemple dans les polymyosites et les rhabdomyolyses, et dans la dystrophie musculaire de Duchenne. L'élévation de CK après un exercice physique important peut atteindre 10 × LSN, voire plus chez un sujet non entraîné. L'élévation commence immédiatement et atteint un pic au bout de 1 à 2 jours. Les mesures répétées d'activité CK sont intéressantes dans le suivi des myopathies et dans l'appréciation de leur réponse au traitement.

Les autres enzymes utilisées comme marqueurs d'atteinte musculaire sont l'aldolase et la lactate déshydrogénase, mais la CK présente une meilleure sensibilité. La myoglobine est également libérée du muscle lésé, mais son dosage n'apporte pas plus d'information que les mesures de CK. Dans les atteintes musculaires sévères, il peut y avoir une myoglobinurie qui provoque une coloration brune de l'urine. La myoglobine peut précipiter dans les tubules rénaux et déterminer une néphropathie obstructive ; l'insuffisance rénale associée aux syndromes d'écrasement s'explique en partie par ce phénomène. Les autres conséquences métaboliques d'une atteinte musculaire sévère comprennent l'hyperkaliémie, due à la libération du potassium intracellulaire, et l'hypocalcémie, due à la fixation du calcium aux tissus lésés.

Dystrophies musculaires

Les dystrophies musculaires sont des pathologies héréditaires, caractérisées sur le plan clinique par l'installation d'une faiblesse musculaire progressive due à la dégénérescence musculaire. La forme la plus fréquente est la dystrophie musculaire de Duchenne, affection liée à l'X dont la prévalence est d'environ 1 cas pour 3 000 naissances masculines. Elle se déclare généralement au cours de la première décennie de vie ; la plupart des patients décèdent dans les 10 ans qui suivent le diagnostic.

La dystrophie musculaire de Duchenne résulte d'une mutation du gène de la dystrophine, une protéine musculaire intracellulaire. Sans doute en raison de la taille inhabituelle du gène, environ un tiers des cas correspondent à des mutations de novo. Le diagnostic clinique est confirmé par l'analyse du contenu en dystrophine d'un prélèvement obtenu par biopsie musculaire. L'analyse génétique peut être utilisée pour le diagnostic prénatal. L'activité CK plasmatique peut être à 50–100 × LSN chez les patients atteints. Les femmes porteuses sont généralement asymptomatiques mais la plupart présentent des élévations modérées de CK ; l'affection est symptomatique chez seulement 2–3 % des femmes (porteuses symptomatiques, vraisemblablement de type génétique « mosaïque »).

La dystrophie musculaire de Becker, affection s sévère, se déclare en principe plus tardivement au cours de l'enfance ; elle est environ 10 fois moins fréquente. Elle est également due à une mutation du gène de la dystrophine mais, contrairement à la myopathie de Duchenne, où la protéine est indétectable dans les biopsies musculaires, on trouve ici la protéine en quantité réduite ou altérée sur le plan structural.

Autres myopathies non métaboliques

Les paralysies périodiques hypo- et hyperkaliémiques sont des pathologies des membranes musculaires. La redistribution du potassium perturbe les concentrations plasmatiques et les patients subissent des épisodes de fatigabilité musculaire, généralisée ou localisée. Elles sont généralement familiales, mais parfois acquises. L'hyperthermie maligne est une affection rare dans laquelle certains anesthésiques inhalés et le suxaméthonium provoquent une augmentation rapide de la tempé-

Cas clinique 15.3

Un jeune homme âgé de 18 ans consulte pour des myalgies d'effort. Il explique qu'il a des épisodes de douleurs musculaires depuis des années, mais qu'elles sont devenues beaucoup plus significatives depuis qu'il fréquente régulièrement une salle de gymnastique. L'examen physique au repos est sans particularité. L'activité créatine-kinase plasmatique est 2 fois au-dessus de la limite supérieure de l'intervalle de référence.

Bilan

Test d'ischémie :

Lactate plasmatique en preexercice	0,9 mmol/l

Le patient développe une douleur au niveau du bras et le test est arrêté au bout de 45 s.

Lactate plasmatique en postexercice	1,1 mmol/l

Commentaires

Dans ce test, on crée une ischémie locale en plaçant un brassard à pression au niveau de l'avant-bras et en le maintenant gonflé pendant une minute. Des échantillons sanguins sont prélevés avant le test et à des intervalles réguliers dans les 10 min qui suivent. Un sujet normal peut réaliser ce test sans aucune sensation d'inconfort et la lactatémie augmente de 3 à 5 fois au niveau du bras ischémié. Une absence d'augmentation est caractéristique d'un déficit du métabolisme du glycogène ou de la glycolyse. L'analyse d'une biopsie musculaire montre ici une diminution de l'activité phosphorylase (maladie de McArdle, glycogénose de type V).

rature corporelle, une acidose lactique, une rhabdomyolyse avec hyperkaliémie et une élévation de plusieurs centaines de fois de l'activité CK.

Myopathies métaboliques

Ce groupe de maladies musculaires peut être divisé en deux sous-groupes : affections acquises, secondaires par exemple à une surconsommation alcoolique ou à une pathologie endocrinienne, et affections génétiques, dues au déficit héréditaire d'une enzyme impliquée dans le métabolisme musculaire. Il en existe plusieurs ; elles sont toutes rares, mais les explorations biochimiques sont essentielles pour leur diagnostic.

PATHOLOGIES DU SYSTÈME NERVEUX

Les analyses biochimiques ont un rôle limité dans l'exploration des pathologies du système nerveux, en dehors des dosages dans le liquide céphalorachidien, qui présentent un intérêt dans des circonstances particulières (voir plus loin).

Coma

Il existe de nombreuses causes de coma ou de diminution de l'état de conscience. L'histoire du patient, un examen physique attentif et les diverses techniques d'imagerie permettent le plus souvent de trouver une étiologie. Les analyses biochimiques d'intérêt comprennent les dosages de médicaments et de toxiques, dont l'alcool, et de glucose (pour la mise en évidence d'une hypo- ou d'une hyperglycémie). On doit toujours vérifier l'alcoolémie chez les patients ayant subi un traumatisme crânien et ceux pour qui l'on suspecte un surdosage médicamenteux. Le bilan biochimique de routine détectera hyponatrémie et urémie. Il faut toujours réaliser une mesure des gaz du sang artériels chez un patient inconscient : les circonstances cliniques peuvent suggérer des examens spécifiques (par exemple recherche d'un dysfonctionnement endocrinien).

Démence

La démence est caractérisée par une perte des fonctions intellectuelles, en l'absence d'altération de l'état de conscience. Les causes les plus fréquentes sont la maladie d'Alzheimer et les accidents vasculaires cérébraux. Les deux sont avant tout des pathologies de la personne âgée, bien que la maladie d'Alzheimer puisse débuter dès la cinquantaine (démence présénile). Il existe une forte composante génétique dans la forme présénile. La maladie d'Huntington est une cause rare, héréditaire (autosomique dominante) de démence, souvent accompagnée de chorée ; sur le plan génétique, elle est due à la répétition, en nombre variable, d'une séquence de trois bases. Il n'y a aucun traitement efficace. Un état de démence est parfois aussi une manifestation de pathologie endocrinienne (par exemple hypothyroïdie), hépatique ou d'insuffisance rénale, d'alcoolisme chronique, d'empoisonnement par les métaux lourds ou par le monoxyde de carbone et, enfin, de déficit vitaminique. Les examens biologiques simples qui peuvent être réalisés dans ce contexte soit pour identifier les quelques cas où l'on peut proposer un traitement, soit pour apprécier l'augmentation de la morbidité induite sont indiqués sur la figure 15.14.

Le développement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans le traitement précoce de la maladie d'Alzheimer a stimulé la recherche sur l'identification de marqueurs biochimiques de la maladie. Deux protéines du LCR, la protéine α et le peptide β-amyloïde de 42 acides aminés, ont été évaluées dans ce but, mais aucune n'est suffisamment sensible ou spécifique pour servir au diagnostic ; cependant, quelques études suggèrent que le peptide β-amyloïde pourrait refléter l'activité de la maladie et servir de marqueur pour le suivi du traitement.

Épilepsie

L'importance du suivi thérapeutique pour certains anticonvulsivants est abordée au chapitre 19.

Neuropathies périphériques

Leur diagnostic est avant tout clinique et repose sur une approche neurophysiologique. Lorsque le contexte est d'ordre métabolique ou endocrinien (en particulier dans le diabète sucré), l'étiologie est le plus souvent évidente, mais une neuropathie périphérique peut être la manifestation initiale du saturnisme ou de la porphyrie aiguë intermittente.

Bilan de routine dans les états de démence
Numération formule sanguine, vitesse de sédimentation
Calcium
Folate et vitamine B_{12}
Glucose
Bilan hépatique
Sodium, potassium, créatinine
Bilan thyroïdien

Figure 15.14 Bilan biologique de routine dans les états de démence ; des examens complémentaires, par exemple examen du LCR, dosages des métaux lourds, peuvent être indiqués selon le contexte clinique.

Accidents vasculaires cérébraux

Dans un accident vasculaire cérébral (AVC), il y a une atteinte des tissus cérébraux, d'origine ischémique (80–85 % des cas) ou hémorragique (15–20 %). L'AVC ischémique est généralement dû à l'athérosclérose cérébrovasculaire. Le diagnostic d'AVC est clinique ; la distinction entre l'origine ischémique ou hémorragique n'est possible de façon fiable que par CT-scan ou IRM. Bien que les essais cliniques des hypolipidémiants se soient surtout focalisés sur le risque cardiovasculaire, il existe des preuves bien établies de diminution du risque d'AVC par les statines, qui abaissent le cholestérol LDL ; en outre, la plupart des patients associent des problèmes d'athérosclérose cardiovasculaire et centrale. Pour toutes ces raisons, les cibles thérapeutiques chez les patients ayant fait un AVC sont inférieures à 5,0 mmol/l pour le cholestérol total et inférieures à 3,0 mmol/l pour le cholestérol LDL, comme dans la prise en charge du risque cardiovasculaire.

Autres pathologies neurologiques

Il existe différentes pathologies héréditaires très rares, susceptibles d'affecter le système nerveux central, de provoquer un retard de développement et d'amoindrir les facultés intellectuelles. Beaucoup sont incurables, et conduisent au décès dans la petite enfance. Il s'agit en particulier des maladies lysosomiales, dans lesquelles des déficits enzymatiques lysosomiaux déterminent une accumulation de macromolécules au niveau cérébral, des amino-acidopathies et d'autres manifestations. La phénylcétonurie est un exemple de pathologie curable, mais le traitement doit être initié peu de temps après la naissance. Le dépistage néonatal de cette affection est abordé au chapitre 16.

Analyse du liquide céphalorachidien (LCR)

Le LCR est prélevé à des fins diagnostiques par ponction lombaire. La concentration en protéines est physiologiquement de 0,1–0,4 g/l et la protéine prédominante est l'albumine ; on trouve des concentrations plus élevées chez le nouveau-né (jusqu'à 0,9 g/l) et la personne âgée. Il est important que le LCR ne soit pas contaminé par le sang, car la présence des protéines plasmatiques invalide totalement le dosage de la protéinorachie.

L'analyse du LCR est le plus souvent réalisée dans les suspicions de méningite. Ce diagnostic concerne en premier lieu le microbiologiste, mais il est classique de demander au laboratoire de biochimie un dosage de protéines et de glucose. La signification de la glycorachie est abordée au chapitre 11. Dans une méningite, il y a une sécrétion d'IgG dans le LCR, sans modification significative de la quantité totale de protéines. Cependant, l'inflammation méningée peut entraîner une augmentation de la perméabilité capillaire et, de ce fait, une élévation marquée de la protéinorachie. Il est important de noter que, dans une suspicion de méningite, une protéinorachie normale n'exclut pas le diagnostic.

La concentration des protéines du LCR augmente chez les patients présentant des tumeurs du système nerveux central et peut dépasser 5 g/l chez ceux dont la tumeur bloque la circulation normale du LCR (syndrome de Lépine-Froin).

L'analyse du LCR peut avoir une grande valeur diagnostique dans la sclérose en plaques. Bien que la protéinorachie ne soit en principe que modérément élevée, il y a une augmentation de la synthèse locale des IgG et le rapport IgG/albumine passe d'une valeur inférieure à 10 % à une valeur pouvant atteindre 50 %. La sensibilité est meilleure en comparant le rapport IgG/albumine du LCR à celui du plasma. Ce rapport est anormal dans environ 80 % des cas de sclérose en plaques, mais également dans la neurosyphilis, les tumeurs du système nerveux central et les suites d'AVC.

L'électrophorèse des protéines du LCR sur gel de polyacrylamide est un examen encore plus sensible. Dans la sclérose en plaques, quelques clones cellulaires B seulement produisent des IgG, mises en évidence sous la forme de bandes « oligoclonales » discrètes à l'électrophorèse. La technique est délicate et l'interprétation des résultats demande une grande expérience. Des bandes oligoclonales sont détectées dans plus de 95 % des cas de sclérose en plaques, mais on en trouve également, de façon moins fréquente, dans les pathologies de démyélinisation, comme la panencéphalite sclérosante subaiguë et la neurosyphilis.

L'analyse du LCR est aussi utile chez les patients pour qui l'on suspecte une hémorragie méningée. Celle-ci correspond à un saignement artériel spontané dans l'espace sous-arachnoïdien, le plus souvent à partir d'un anévrisme. La mortalité est élevée, de même que le risque de resaignement, de sorte qu'il est important de poser le diagnostic et d'adresser le patient à un service de neurochirurgie. Dans la plupart des cas, l'examen par CT-scan démontre la présence de sang dans l'espace sous-arachnoïdien. Toutefois, s'il y a un fort contexte clinique mais si l'imagerie est négative (environ 10 % des cas de suspicion d'hémorragie méningée), l'analyse du LCR peut être contributive. Trois échantillons successifs de LCR sont recueillis dans des tubes séparés, et un examen cytologique est réalisé. En cas d'hémorragie méningée, chaque échantillon présente à peu près le même comptage de globules rouges. Si une contamination sanguine est réalisée au moment de la ponction (« ponction traumatique »), la numération globulaire est plus élevée dans le premier échantillon puis diminue dans le deuxième et le troisième.

Après une hémorragie méningée, les globules rouges présents dans le LCR sont lysés et phagocytés, et l'oxyhémoglobine libérée est lentement convertie en biliru-

bine (et parfois en méthémoglobine). Parfois, la bilirubine donne au LCR une couleur jaune (xanthochromie) visible à l'œil nu. Toutefois, l'examen visuel n'est pas un moyen très efficace de dépister les faibles concentrations de bilirubine : l'analyse spectrophotométrique est de loin plus sensible et, dans les cas douteux, permet de différencier une suspicion d'hémorragie méningée d'une ponction traumatique, notamment lorsque le LCR est apparemment incolore. L'analyse spectrophotométrique détecte indifféremment l'oxyhémoglobine et la bilirubine, mais c'est cette dernière qu'il faut prendre en considération si l'on suspecte une hémorragie méningée, car la présence d'oxyhémoglobine peut très bien correspondre à l'hémolyse in vitro des globules rouges introduits au moment de la ponction. Il est par ailleurs important que la ponction lombaire soit réalisée au moins 12 h après le début des symptômes, pour laisser le temps à la bilirubine de se former.

PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES

Même si de nombreuses pathologies psychiatriques ont des bases physiopathologiques biochimiques, leur diagnostic ne repose pas sur le bilan biochimique sanguin, à l'exception des états confusionnels aigus (delirium), qui peuvent être causés par des affections métaboliques ou endocriniennes, l'hypoxie ou des toxines. L'importance du dosage du lithium plasmatique dans le suivi thérapeutique correspondant est abordé au chapitre 19.

Résumé

- Les **pathologies osseuses métaboliques** comprennent l'ostéoporose, l'ostéomalacie, la maladie de Paget, l'atteinte osseuse de l'hyperparathyroïdie et l'ostéodystrophie rénale. Il existe des variations biochimiques plasmatiques caractéristiques pour chacune d'elles, à l'exception de l'ostéoporose.
- L'**ostéomalacie** est généralement due à un déficit ou à un métabolisme anormal de la vitamine D ; le **rachitisme** est son équivalent chez l'enfant. Dans l'**ostéoporose**, la diminution de la matrice ostéoïde et de sa minéralisation réduit la force de l'os et le prédispose à la fracture. C'est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez la personne âgée, en particulier chez la femme. La **maladie de Paget** est aussi primitivement une pathologie de la vieillesse ; l'augmentation de l'activité ostéoclastique et la formation d'os nouveau anormal déterminent des douleurs osseuses et, dans les cas sévères, des déformations.
- La **goutte** est une arthropathie provoquée par la précipitation de cristaux d'urate monosodique dans les articulations. Celle-ci se produit lorsque les concentrations plasmatiques de l'urate sont élevées. Les causes secondaires d'**hyperuricémie** comprennent les pathologies rénales, les diurétiques thiazidiques, l'augmentation du *turn-over* cellulaire et la consommation importante d'aliments riches en purines. La goutte et l'hyperuricémie surviennent souvent dans un contexte familial. Toutefois, si on a décrit quelques très rares déficits héréditaires du métabolisme des purines susceptibles de déterminer une hyperuricémie, dans la majorité des cas, on ne trouve aucune anomalie de ce genre, et l'hyperuricémie est due essentiellement à une diminution de l'excrétion de l'urate. La goutte se présente classiquement sous la forme d'une arthrite aiguë, mais peut également déterminer une atteinte articulaire chronique ; les cristaux d'urate monosodique se déposent dans les tissus et les tubules rénaux, provoquant une uropathie obstructive.
- L'activité créatine-kinase plasmatique est un marqueur d'**atteinte du muscle strié squelettique**, dont les mesures répétées peuvent être utilisées pour suivre la réponse au traitement dans les pathologies musculaires. De nombreuses maladies musculaires ont une base métabolique, comme les **dystrophies musculaires** et les **myopathies métaboliques** héréditaires. Leur diagnostic repose sur des techniques de biochimie spécialisée, associées à des approches histologiques et histo-enzymologiques.
- Les examens biochimiques présentent une valeur limitée dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies neurologiques et psychiatriques. Les situations d'intérêt sont représentées par l'exploration et la prise en charge des patients comateux, l'analyse du liquide céphalorachidien dans les suspicions de sclérose en plaques et d'hémorragie sous-arachnoïdienne et le suivi thérapeutique des traitements anticonvulsivants de l'épilepsie ou de la lithothérapie dans les troubles maniacodépressifs.

Chapitre 16

ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME

INTRODUCTION

On sait que de nombreuses maladies héréditaires sont dues à l'absence ou à la modification, génétiquement déterminée, de protéines spécifiques. Par exemple, dans la drépanocytose, la protéine en cause est l'hémoglobine ; dans l'agammaglobulinémie, la production d'anticorps est défectueuse. Toutefois, dans la majorité de ces pathologies, la protéine en question est une enzyme et la conséquence du déficit est un désordre métabolique. D'autres erreurs innées du métabolisme sont dues au défaut de synthèse d'un récepteur (par exemple l'hypercholestérolémie familiale, qui affecte le récepteur des lipoprotéines de basse densité), ou à un déficit en protéines de transport (par exemple la cystinurie, dans laquelle la réabsorption tubulaire rénale de la cystine est altérée). Quelle que soit la cause, les signes cliniques des maladies héréditaires métaboliques découlent directement des anomalies métaboliques qu'elles engendrent. Considérées individuellement, ces affections sont rares

(voir figure 16.1), mais elles sont tout à fait significatives sur le plan clinique ; les conséquences de beaucoup d'entre elles sont potentiellement sévères, mais dans certains cas, elles peuvent être améliorées par un diagnostic précoce et l'instauration d'un traitement approprié.

Ces dernières années, l'application des techniques de génétique moléculaire a considérablement amélioré notre compréhension de ces pathologies. Alors que l'on pensait jusque-là que chaque affection était le résultat d'une mutation simple, il est maintenant clair que de nombreuses erreurs innées du métabolisme sont liées à un déficit génétique parmi de nombreux variants possibles. De plus, il paraît évident que le concept « un gène, une enzyme » n'est plus du tout universel. Plusieurs maladies métaboliques héréditaires sont la conséquence d'une mutation sur un seul gène, affectant la synthèse d'une enzyme ; la classique phénylcétonurie en est un exemple. Cependant, il y a de nombreuses exceptions. Ainsi, une chaîne polypeptidique peut être intégrée dans plusieurs enzymes : on peut citer en exemple la sous-unité β de l'hexosaminidase A (une chaîne α, une β) et B (deux chaînes β), dont le déficit provoque la maladie de Sandhoff, l'une des gangliosidoses ; le déficit héréditaire de la chaîne α affecte seulement l'hexosaminidase A, et provoque une pathologie voisine mais distincte, la maladie de Tay-Sachs. Parfois, la forme active d'une enzyme correspond à plusieurs sous-unités codées par des gènes différents, comme la propionyl-CoA carboxylase ; les diverses mutations des gènes impliqués peuvent conduire à un déficit enzymatique, entraînant une acidémie propionique. Un autre cas de figure est celui où une chaîne polypeptidique présente plus d'une activité enzymatique, illustré par l'exemple de deux enzymes impliquées dans le métabolisme de la pyrimidine, l'orotate phosphoribosyltransférase et l'orotidine 5′-monophosphate décarboxylase, dont le déficit entraîne l'acidurie orotique.

Dans la mesure où ces affections sont rares sur le plan individuel, il est important pour le clinicien d'avoir de forts indices de présomption et d'envisager effectivement la possibilité qu'un état pathologique puisse être déterminé par une erreur innée du métabolisme. Quelques présentations cliniques courantes de maladies héréditaires métaboliques sont mentionnées sur la figure 16.2. Les tests de dépistage de ces pathologies sont abordés au chapitre 21. La plupart des erreurs innées du métabolisme se déclarent chez le nourrisson ou le petit enfant, et le diagnostic ainsi que la prise en charge sont donc l'apanage des pédiatres, en collaboration étroite avec le laboratoire de biochimie, même si, avec l'amélioration des traitements, des enfants malades dont l'espérance de vie ne dépassait pas l'enfance arrivent désormais à l'âge adulte. Quelques maladies héréditaires métaboliques sont symptomatiques seulement chez les adultes, en particulier l'hypercholestérolémie familiale (voir p. 251), même si les formes homozygotes à transmission dominante se manifestent dès la fin de l'adolescence ou vers l'âge de 20 ans.

La plupart des erreurs innées du métabolisme ont un mode de transmission autosomique récessif ; habituellement, les sujets hétérozygotes sont phénotypiquement normaux. L'hypercholestérolémie familiale et la plupart des porphyries sont des exceptions importantes : elles se transmettent selon un mode autosomique dominant.

Les techniques d'analyse génétique moléculaire sont aujourd'hui de plus en plus utilisées pour dépister et diagnostiquer les erreurs innées du métabolisme (même si, en présence de pathologies génétiquement hétérogènes, le diagnostic phénotypique est toujours plus fiable). Ces techniques, comme la recherche de mutations par amplification en chaîne par polymérisation (*polymerase chain reaction* [PCR]), ainsi que la détection des polymorphismes de longueur de fragments de restriction (*restriction fragment length polymorphisms* [RFLP]), sont discutées en

Incidences approchées de quelques erreurs innées du métabolisme

Affections	Incidence
Hypercholestérolémie familiale	1/500
Mucoviscidose	1/2500
Déficit en 21-hydroxylase	1/5000
Déficit en α_1-antitrypsine	1/3500
Phénylcétonurie	1/10 000
Glycogénoses (toutes confondues)	1/50 000
Galactosémie classique	1/60 000
Tyrosinémie de type 1	1/100 000
Intolérance héréditaire au fructose	1/200–250 000
Leucinose (maladie du sirop d'érable)	1/250 000

Figure 16.1 Incidences approchées de quelques erreurs innées du métabolisme. Notez que ces incidences varient considérablement selon les pays et les groupes ethniques.

Signes cliniques fréquents de maladies métaboliques héréditaires se révélant dans l'enfance

Acidose
Dysfonctionnement du système nerveux central : irritabilité, coma, hypotonie, crises d'épilepsie, etc.
Problèmes de développement
Vomissements fréquents, autres problèmes gastro-intestinaux
Hypoglycémie
Odeur inhabituelle

Figure 16.2 Signes cliniques fréquents de maladies métaboliques héréditaires se révélant dans l'enfance. Les signes peuvent être déclenchés par un stimulus spécifique, par exemple la prise alimentaire ou au contraire le jeûne.

détail dans les ouvrages de référence de biochimie fondamentale et de biologie cellulaire, et ne seront pas développées dans ce livre.

Dans un ouvrage comme celui-ci, il est seulement possible de sélectionner quelques erreurs innées du métabolisme parmi la centaine qui ont été décrites. Celles qui ont été choisies comptent parmi les plus fréquentes, et/ou permettent d'illustrer quelques grands principes généraux. Certaines sont envisagées dans d'autres chapitres de ce livre (voir figure 16.3).

CONSÉQUENCES DES DÉFICITS ENZYMATIQUES

La figure 16.4a montre une voie métabolique théorique, déterminant la synthèse d'un produit D à partir d'un substrat A, par une succession de réactions catalysées par des enzymes, impliquant des intermédiaires B et C. Si la formation de B à partir de A, catalysée par l'enzyme a, est l'étape limitante, comme l'est souvent la première étape d'une séquence métabolique, alors les concentrations des intermédiaires B et C sont normalement faibles. La formation du produit E à partir de C, catalysée par l'enzyme c', est en principe une voie minoritaire, de sorte que de faibles quantités de produit E sont formées.

Trois situations différentes, issues du déficit de l'enzyme c, survenant seules ou en association, sont à envisager.

Diminution de la formation du produit de la réaction

Une diminution de la formation du produit de la réaction est la conséquence la plus évidente du déficit de l'enzyme c (figure 16.4b). Si l'enzyme c est défectueuse, le produit D ne peut pas être synthétisé. Les signes cliniques découlent de l'absence du produit D, si celui-ci est un métabolite essentiel, sans autre voie alternative de synthèse.

Accumulation du substrat

L'accumulation du substrat (C) de l'enzyme manquante est aussi une conséquence à envisager (figure 16.4c). Si celui-ci est biologiquement actif, il en résulte des manifestations cliniques. Par ailleurs, des substrats peuvent aussi s'accumuler en amont, lorsque les réactions qui précèdent le bloc enzymatique sont réversibles. Ce phénomène survient notamment lorsque le produit de la réaction exerce un rétrocontrôle négatif sur l'une des premières réactions de la voie métabolique, puisqu'en cas de diminution de la formation du produit, le rétrocontrôle est perdu, l'inhibition levée et la formation des substrats intermédiaires stimulée.

Augmentation de la formation d'autres métabolites

L'augmentation de la formation de E, produit d'une voie mineure, peut survenir si la concentration de C augmente du fait du déficit enzymatique, ce qui correspond à une promotion de cette voie par effet d'action de masse (figure 16.4d). Dans ce cas également, il en résulte un syndrome clinique, si E est biologiquement actif.

Erreurs innées du métabolisme abordées dans d'autres chapitres de ce livre

Erreurs innées du métabolisme	Pages
Syndrome de Bartter	260
Hyperplasie congénitale des surrénales	150
Maladies de Crigler-Najjar de types 1 et 2	95
Cystinose	75
Cystinurie	77
Syndrome de Dubin-Johnson	95
Dystrophie musculaire de Duchenne	274
Hyperlipidémie combinée familiale	255
Dysbêtalipoprotéinémie familiale	254
Hypercholestérolémie familiale	251
Maladie de Gilbert	93
Hémochromatose	299
Intolérance héréditaire au fructose	207
Hyperoxalurie de types 1 et 2	78
Maladie de Huntington	275
Syndrome de Lesch-Nyhan	273
Syndrome de Liddle	260
Déficit en phosphorylase musculaire (glycogénose de type V)	274
Porphyries	293
Glycosurie rénale	77
Syndrome de Rotor	95
Déficits du cycle de l'urée	350
Rachitisme vitamino-dépendant	264
Rachitisme vitamino-résistant	77
Maladie de Wilson	95

Figure 16.3 Erreurs innées du métabolisme abordées dans d'autres chapitres de ce livre.

MALADIES HÉRÉDITAIRES MÉTABOLIQUES

Déficit en glucose-6-phosphatase

Le déficit en glucose-6-phosphatase (glycogénose de type IA) est un exemple de syndrome clinique induit par l'absence de formation du produit d'une réaction catalysée par une enzyme. La synthèse de glucose à partir du glycogène, ou par néoglucogenèse, est bloquée (figure 16.5). Les enfants affectés sont sujets à des hypoglycémies à jeun sévères, dans la mesure où leur unique source de glucose est alors d'origine alimentaire.

Les hypoglycémies aiguës sont traitées par perfusion intraveineuse de glucose. Le traitement d'entretien

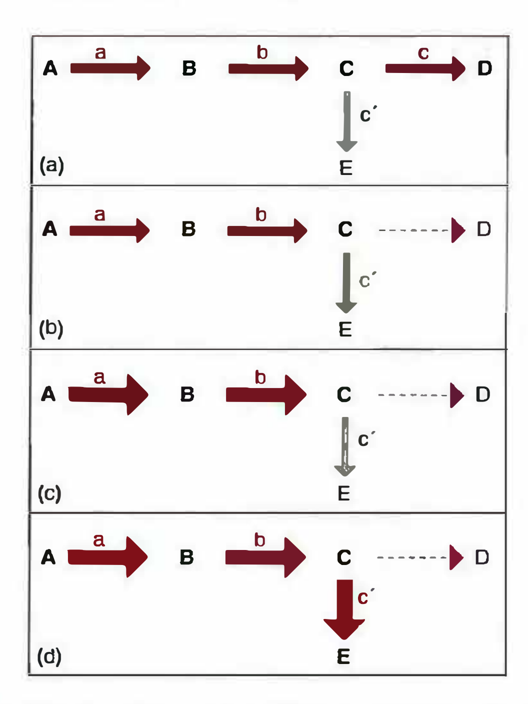


Figure 16.4 Conséquences des déficits enzymatiques. (a) Le produit D est synthétisé à partir de A par une série de réactions catalysées par les enzymes a, b et c. L'enzyme c' catalyse la formation de petites quantités du produit E par une voie métabolique mineure. (b) En l'absence de l'enzyme c, D n'est pas synthétisé. (c) Si la conversion de C en D est bloquée, la concentration de l'intermédiaire C, et potentiellement d'autres précurseurs, peut augmenter. (d) Une augmentation de la formation de E survient si la concentration de C augmente et si la conversion de C en D est bloquée.

repose sur des prises alimentaires fréquentes pendant la journée, et sur un apport nocturne permanent de glucose ou de polymères de glucose par voie intragastrique. On donne aux enfants plus âgés de l'amidon de blé cru, à partir duquel le glucose est libéré très lentement dans l'intestin.

Le déficit en glucose-6-phosphatase illustre aussi les conséquences de l'accumulation d'un précurseur autre que le substrat immédiat de l'enzyme déficiente. Le glycogène s'accumule dans le foie, entraînant une hépatomégalie. Au niveau de la néoglucogenèse, le bloc enzymatique produit une accumulation de lactate, de sorte que l'acidose lactique est fréquente. L'hyperlipidémie résulte de l'augmentation des synthèses lipidiques et on trouve par ailleurs souvent une hyperuricémie. L'accumulation de glycogène dans les plaquettes détermine un dysfonctionnement plaquettaire et une tendance hémorragique. En raison du bloc enzymatique, ni le glucagon ni l'adrénaline n'augmentent la glycémie dans le déficit en glucose-6-phosphatase, mais le diagnostic définitif est posé par mise en évidence de l'abolition de l'activité enzymatique sur un échantillon de tissu hépatique obtenu par biopsie. Dans les glycogénoses de types IB et IC, on trouve des anomalies métaboliques et cliniques similaires (associées en plus à un dysfonctionnement immunitaire), qui résultent de déficits des translocases impliquées dans le transport du glucose-1-phosphate (type IB) et du phosphate (IC) dans le réticulum endoplasmique.

On a individualisé au moins sept autres glycogénoses, dues chacune à un déficit enzymatique de l'une des réactions du métabolisme du glycogène.

Galactosémie

Trois déficits enzymatiques peuvent entraîner une galactosémie, et illustrent la survenue d'un syndrome clinique dû à l'accumulation du substrat de l'enzyme manquante. Dans la forme classique de galactosémie, l'absence de l'enzyme galactose-1-phosphate uridyl transférase, néces-

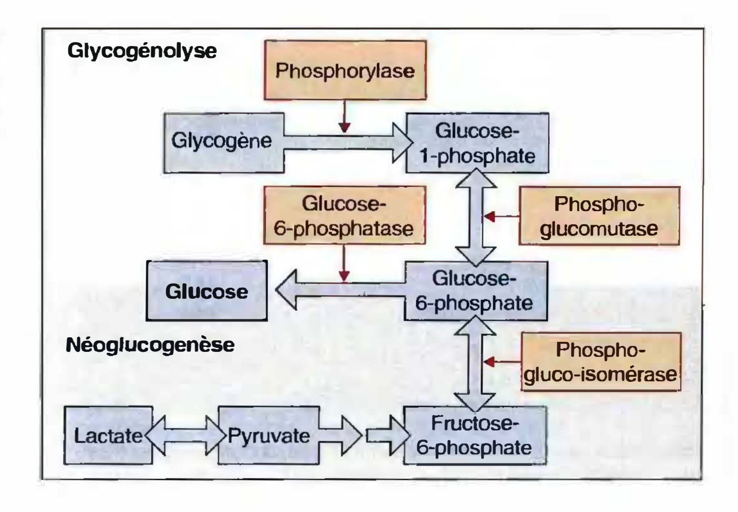


Figure 16.5 Production de glucose par glycolyse et néoglucogenèse. Le glucose-6-phosphate est un intermédiaire essentiel dans la production de glucose, que ce soit par glycolyse ou par néoglucogenèse. En l'absence de glucose-6-phosphatase, il n'y a pas de formation de glucose à partir du glucose-6-phosphate.

saire à la conversion de galactose en glucose-1-phosphate (figure 16.6) (et permettant ainsi au galactose d'être incorporé au glycogène, converti en glucose, ou bien de subir la glycolyse), entraîne l'accumulation de galactose-1-phosphate, et on pense que les signes cliniques de cette affection sont directement imputables à la toxicité de ce métabolite. De plus, la concentration plasmatique du galactose augmente et celui-ci est excrété dans l'urine. Les enfants atteints de galactosémie présentent des problèmes de développement, des vomissements, une hépatomégalie et un ictère. Il est aussi fréquent de rencontrer des septicémies, en particulier à *Escherichia coli.* Il peut y avoir une cataracte, qui résulte de la transformation du galactose en excès en galacticol au niveau du cristallin. On note également la survenue d'hypoglycémies et d'une altération de la fonction tubulaire rénale. Le galactose est un sucre réducteur et, chez un enfant, un test de dépistage urinaire positif, associé à des éléments cliniques évocateurs, oriente vers une galactosémie ; il justifie d'éliminer d'emblée le galactose (et le lactose) de l'alimentation, jusqu'au diagnostic définitif, qui repose sur la détermination de l'activité galactose-1-phosphate uridyl transférase dans les globules rouges. La réponse au traitement est évaluée par le dosage du galactose-1-phosphate dans les globules rouges. Un exemple typique de galactosémie est présenté dans le cas clinique 21.5. Le déficit de l'enzyme UDP-galactose 4-épimérase détermine un syndrome clinique comparable, mais il est beaucoup moins fréquent. Le déficit de l'enzyme galactokinase empêche la phosphorylation du galactose et conduit à une augmentation de sa concentration plasmatique et, donc, à une galactosurie. Dans la mesure où la formation de galactose-1-phosphate est bloquée, il n'y a pas d'accumulation de ce métabolite et, bien qu'il puisse y avoir une cataracte, on ne retrouve pas les autres signes cliniques de galactosémie classique dans le déficit en galactokinase.

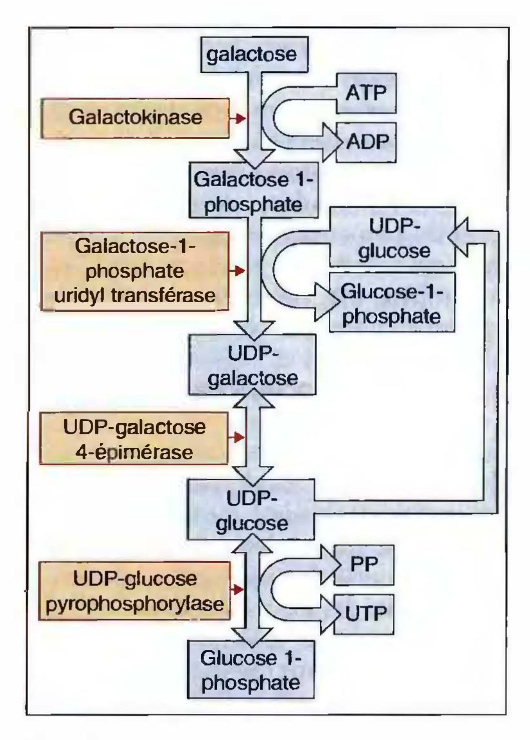


Figure 16.6 Voie métabolique de conversion du galactose en glucose. ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; PP : polypeptide pancréatique ; UDP : uridine diphosphate ; UTP : uridine triphosphate.

Phénylcétonurie

La phénylcétonurie (PCU) est un autre exemple d'affection dans laquelle l'accumulation du substrat d'une enzyme déficiente détermine un syndrome clinique. L'enzyme en question est la phénylalanine hydroxylase, qui réalise l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine (figure 16.7).

La phénylalanine s'accumule dans le sang et, en l'absence de traitement, entraîne d'importantes difficultés d'apprentissage, probablement liées de façon causale aux effets de la phénylalanine en excès sur le cerveau en développement. Le nom de cette maladie fait référence à l'excrétion urinaire d'acide phénylpyruvique, une phénylcétone. En situation physiologique, celui-ci est un métabolite mineur de la phénylalanine, mais il est produit en excès lorsque la voie métabolique principale est bloquée. Beaucoup d'enfants atteints de PCU ont des cheveux clairs et des yeux bleus, en relation avec un défaut de synthèse de la mélanine : la tyrosine, dont la formation est bloquée, est un précurseur de ce pigment. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une concentration anormalement élevée de phénylalanine dans le sang ; le dépistage néonatal de cette pathologie est abordé plus loin.

La prise en charge suppose une restriction alimentaire en phénylalanine, en utilisant des préparations alimentaires à base de protéines particulières et d'acides aminés purifiés. La concentration plasmatique de la phénylalanine ne doit pas dépasser 0,3 mmol/l au cours de la 1re année, où se produit un développement rapide des structures cérébrales, mais peut, sans problème, atteindre un niveau de l'ordre de 0,5 mmol/l vers l'âge de 4 ans. Les préparations alimentaires n'ont pas de goût, et l'observance est un problème majeur. Bien que l'on ait tendance à être moins rigoureux sur le plan de la restriction alimentaire passé l'âge de 10 ans, la plupart des pédiatres prônent désormais un régime à vie. Un contrôle diététique strict est déterminant lorsqu'une femme atteinte de PCU est enceinte, car on a démontré que l'hyperphénylalaninémie maternelle pouvait affecter le fœtus in utero, même lorsqu'il n'est pas atteint de PCU.

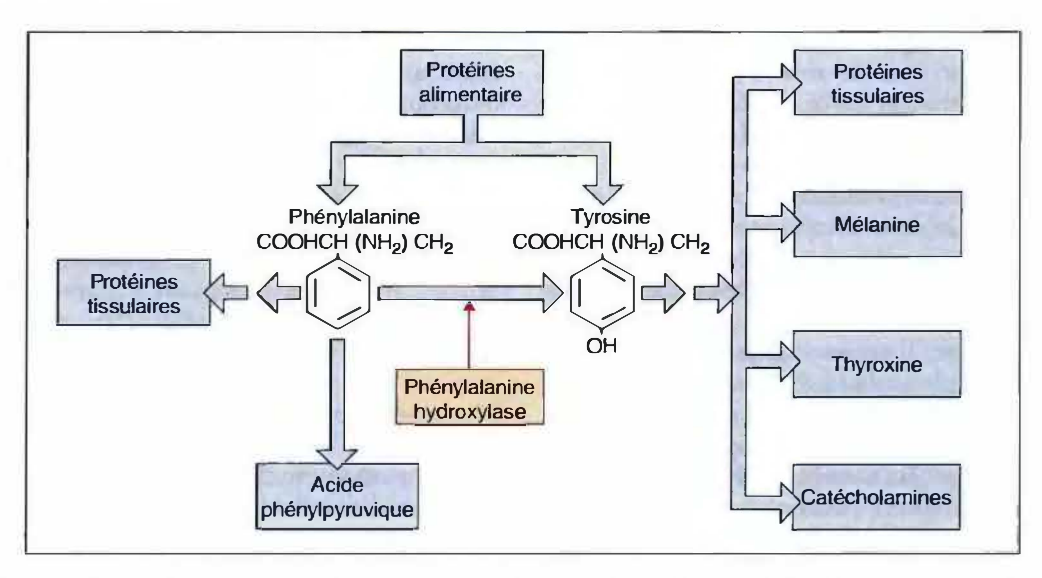


Figure 16.7 Voie métabolique de conversion de la phénylalanine en tyrosine. Le site d'action de la phénylalanine hydroxylase, enzyme déficiente dans la phénylcétonurie (PCU), est indiqué.

Comme la phénylalanine est un acide aminé essentiel, il faut toujours qu'il y en ait une certaine quantité dans l'alimentation et, alors que la tyrosine n'est pas physiologiquement un acide aminé essentiel, elle le devient quand la consommation de phénylalanine est limitée : un apport approprié doit donc être assuré. Ainsi traités, les enfants chez qui le diagnostic de PCU est réalisé peu de temps après la naissance grandissent et se développent normalement. En l'absence de traitement, leur QI dépasse rarement 70, et ils sont habituellement placés toute leur vie en institution spécialisée.

Variantes

L'enzyme phénylalanine hydroxylase a pour coenzyme la tétrahydrobioptérine. On a décrit plusieurs formes variantes de PCU, dont certaines impliquent un défaut du métabolisme de cette coenzyme. D'autres erreurs innées du métabolisme sont associées à des anomalies du métabolisme de la phénylalanine et du métabolisme de la tyrosine, notamment la tyrosinémie et l'alcaptonurie.

La tyrosinémie de type 1 (due à un déficit en fumarylacétoacétate hydrolase, une des dernières enzymes du catabolisme de la tyrosine) provoque des dommages hépatiques conduisant à la cirrhose, et une atteinte tubulaire rénale déterminant un syndrome de Fanconi. L'alcaptonurie (due à un déficit en homogentisate oxydase) entraîne une accumulation d'acide homogentisique (un métabolite de la phénylalanine et de la tyrosine). Celui-ci se polymérise dans la peau et les sclères, déterminant une coloration brunâtre (ochronose), ainsi que dans les cartilages et les tissus fibreux, notamment le cartilage articulaire, où il provoque une arthrite. L'acide homogentisique est incolore mais il s'oxyde dans l'urine, qui prend alors une coloration brunâtre foncée.

Déficit en 21-hydroxylase

Le déficit en 21-hydroxylase, la cause la plus fréquente d'hyperplasie congénitale des surrénales, illustre les conséquences d'une augmentation d'activité d'une voie métabolique normalement mineure, dans ce cas, la synthèse des androgènes surrénaliens (figure 16.8). En raison du défaut de synthèse du cortisol, il y a une diminution du rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et donc une augmentation de sécrétion d'ACTH, qui stimule la synthèse des androgènes surrénaliens. Cette pathologie est abordée de façon détaillée au chapitre 8.

Fibrose kystique du pancréas ou mucoviscidose

La fibrose kystique du pancréas ou mucoviscidose est une maladie métabolique héréditaire fréquente, avec une incidence approximative de 1 cas pour 2 500 naissances en Europe. C'est une atteinte générale de la fonction exocrine, dans laquelle il y a une augmentation considérable de la viscosité des sécrétions. Le déficit fonctionnel porte sur le transport des chlorures. Les enfants atteints développent des infections respiratoires à répétition, qui conduisent à des dommages pulmonaires irréversibles, et une insuffisance pancréatique entraînant une malabsorption. Une occlusion intestinale, due à l'augmentation de viscosité du matériel fœtal, peut survenir en période néonatale (« iléus méconial »).

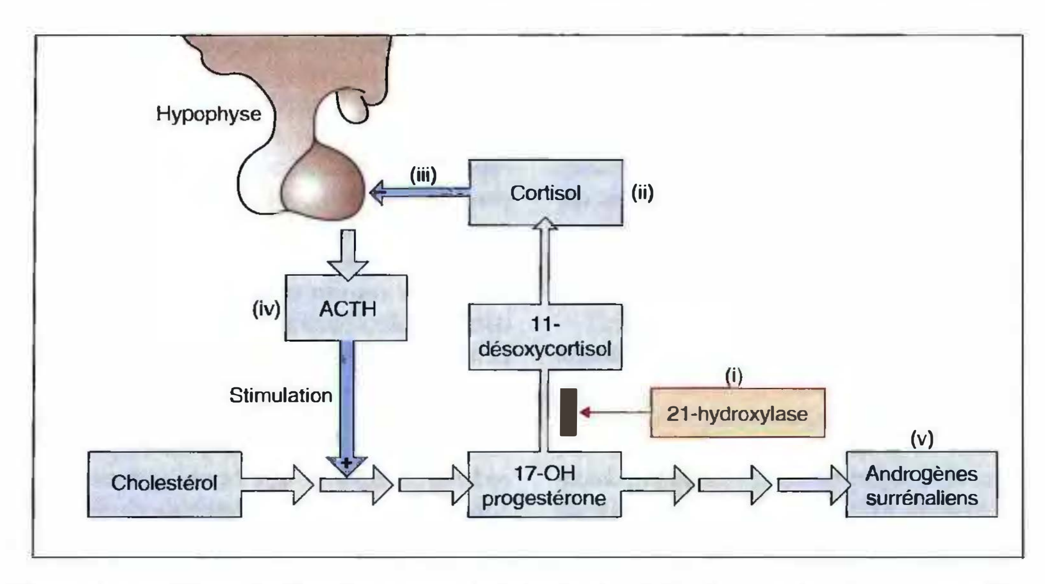


Figure 16.8 Schéma de synthèse des stéroïdes surrénaliens, montrant l'augmentation de production des androgènes lorsque la synthèse de cortisol est bloquée. La diminution d'activité de la 21-hydroxylase (i) conduit à une diminution de synthèse du cortisol (ii). Le rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse (iii) est abaissé, ce qui entraîne une augmentation de sécrétion de l'ACTH (iv). La conversion de cholestérol en 17-hydroxyprogestérone est stimulée, conduisant à une augmentation de synthèse des androgènes (v).

Contrairement à la plupart des erreurs innées du métabolisme, les bases du déficit fonctionnel de la mucoviscidose n'ont été comprises qu'après l'identification, le clonage et le séquençage du gène responsable. Cela a permis de définir la séquence d'acides aminés et la structure tridimensionnelle de la protéine produite par le gène. Celle-ci, appelée *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), est impliquée dans le contrôle du transport transmembranaire des chlorures.

Dans la mucoviscidose, la concentration des chlorures dans la sueur est augmentée et leur dosage constitue un test diagnostique (une concentration > 60 mmol/l ou plus a une valeur diagnostique). Ce test prend trop de temps pour être utilisé dans un contexte de dépistage de masse. Pendant longtemps, la nécessité d'un dépistage néonatal a été mise en doute, en l'absence d'argument démontrant clairement l'intérêt d'un dépistage précoce (avant que la maladie ne se traduise cliniquement). Cependant, on dispose aujourd'hui de tels arguments, et le dépistage néonatal de la mucoviscidose est en passe de devenir routinier. Le test de dépistage repose sur la détection, en période néonatale, des concentrations plasmatiques de la trypsine immunoréactive, typiquement élevées dans la mucoviscidose. Quand le test est positif, la recherche des mutations fréquentes du gène de la mucoviscidose est utilisée en diagnostic de confirmation.

La prise en charge est centrée sur la prévention des infections respiratoires, par une kinésithérapie régulière et une antibiothérapie prophylactique, ainsi que sur le maintien d'une alimentation garantissant une nutrition correcte ; on peut ajouter des enzymes pancréatiques à l'alimentation afin de suppléer l'insuffisance pancréatique.

Bien que l'espérance de vie des enfants atteints de mucoviscidose se soit considérablement améliorée, cette pathologie demande beaucoup d'efforts et d'implication aux patients et aux parents. De nombreux patients décèdent encore à peine arrivés à l'âge adulte.

Le dépistage anténatal de la mucoviscidose ainsi que la recherche des parents porteurs sont abordés page 287.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une erreur innée du métabolisme peut être suggéré par les signes cliniques et les résultats de tests simples. Toutefois, le diagnostic ne saurait être posé tant que l'origine métabolique probable des symptômes n'est pas prise en compte. Bien que la plupart des maladies métaboliques héréditaires soient rares, elles représentent dans leur ensemble un contexte important de maladies chez les nouveau-nés et les enfants. Il existe un traitement efficace pour beaucoup de ces affections et il serait donc tragique de ne pas proposer une thérapeutique appropriée parce que l'on serait passé à côté du diagnostic.

Le diagnostic de certitude dépend généralement de la mise en évidence d'une diminution d'activité de l'enzyme, ou de la concentration de la protéine impliquée, au niveau tissulaire. Cela impose de réaliser une biopsie de l'organe atteint, mais dans quelques cas, on peut

étudier l'activité enzymatique dans les globules rouges ou les globules blancs. L'identification de cas hypothétiques par dépistage néonatal ou prénatal demande une attention particulière. Deux exemples opposés de présentation clinique et de prise en charge de maladies métaboliques héréditaires sont donnés dans les cas cliniques 11.8 et 21.5.

DÉPISTAGE NÉONATAL

Le dépistage est destiné à détecter les individus atteints d'une maladie métabolique héréditaire, avant que celle-ci ne se traduise cliniquement. Il peut être prénatal, néonatal ou plus tardif, selon la nature de l'affection. Les critères définissant un programme de dépistage néonatal efficace sont mentionnés sur la figure 16.9. Le dépistage néonatal est illustré par le programme de détection de la phénylcétonurie.

Phénylcétonurie (PCU)

Dans de nombreux pays, incluant la France, le Royaume-Uni ou les États-Unis, tous les enfants bénéficient à la naissance d'un dépistage de la PCU, qui présente une incidence d'environ 1 cas pour 10 000 naissances. Le test de dépistage correspond au dosage de la concentration en phénylalanine sur un échantillon de sang capillaire prélevé à l'aide d'une lancette, 6 à 10 jours après la naissance. Ce délai après la naissance doit permettre un temps suffisant pour installer l'alimentation de l'enfant (et donc la prise protéique) et pour que l'influence du métabolisme maternel sur le métabolisme fœtal s'amoindrisse. Autrefois, on utilisait le test de Guthrie, test microbiologique sur papier filtre, où une culture de *Bacillus subtilis* n'était significative qu'en présence d'un excès de phénylalanine, pour détecter des concentrations élevées en phénylalanine, mais la plupart des laboratoires utilisent désormais une technique chromatographique. Si les tests de dépistage sont positifs, on réalise des tests de confirmation. Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale (incidence de 1 cas pour 3500 naissances) est aussi largement pratiqué. Les considérations économiques suggèrent qu'un test de dépistage doit présenter un bon rapport qualité/prix. Même si cela est techniquement réalisable, il est coûteux de dépister des maladies très rares dans la population générale ; cependant, la situation pourrait changer avec le développement de nouvelles technologies analytiques.

Pour le dépistage de la PCU, la concentration de phénylalanine définissant un test positif est telle que la sensibilité du test est presque de 100 % (tous les cas sont détectés). La spécificité est supérieure à 99 % (il y a très peu de faux positifs). Cependant, comme cette affection est rare, la valeur prédictive positive est faible (voir p. 11) ; de ce fait, la plupart des tests de dépistage positifs ne sont pas dus à la PCU. Cela implique que quelques enfants soumis à des investigations complémentaires auront finalement des résultats négatifs, ce qui est tout à fait acceptable puisqu'en procédant ainsi, on ne passe à côté d'aucun cas de PCU.

DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Quand une maladie héréditaire ne peut pas être traitée avec succès, ou que le traitement impose des restrictions difficiles au patient, un diagnostic prénatal précoce permet aux parents, s'ils le désirent, d'interrompre la grossesse. Les indications du diagnostic prénatal sont mentionnées à la figure 16.10.

Des tests diagnostiques satisfaisants sont disponibles pour de nombreuses maladies métaboliques héréditaires, mais la justification du recours au diagnostic prénatal dépend aussi du risque de la procédure. La plupart des affections concernées se transmettent selon un mode récessif et, de ce fait, le diagnostic prénatal devrait être envisagé seulement si un enfant issu d'une grossesse précédente est atteint, si l'un des parents est affecté, ou s'il y a des cas de la maladie en question dans la famille. Le dépistage de populations sélectionnées peut être justifié si une pathologie présente une incidence élevée dans un groupe particulier, par exemple la maladie de Tay-Sachs, maladie de surcharge lipidique, chez les Juifs ashkénazes.

Indications des tests de dépistage néonatal
Affection mortelle ou entraînant une incapacité sévère en l'absence de traitement
Affection curable
Affection relativement fréquente
Existence de tests de dépistage fiables et simples à réaliser (absence de faux négatifs ; un certain pourcentage de faux positifs acceptable)

Figure 16.9 Indications des tests de dépistage néonatal.

Indications du diagnostic prénatal
Affection suffisamment grave pour justifier une interruption de grossesse en cas de positivité
Affection non curable
Test diagnostique fiable, sans danger, applicable en début de grossesse
Risque significatif de survenue de l'affection
Désir des parents d'envisager une interruption de grossesse en cas d'atteinte du fœtus

Figure 16.10 Indications du diagnostic prénatal.

Dépistage maternel et fœtal

L'introduction de la technique de biopsie de villosités choriales, pour obtenir des échantillons de tissus fœtaux très précocement au cours de la grossesse, associée au développement des techniques d'analyses de génétique moléculaire, a révolutionné le diagnostic prénatal. De plus en plus de maladies héréditaires peuvent être diagnostiquées par ces techniques et l'évolution est constante.

Les techniques disponibles pour le diagnostic prénatal sont résumées sur la figure 16.11.

Le dépistage maternel n'a pas de valeur diagnostique, mais peut démontrer la nécessité de passer à des explorations plus vulnérantes, qui sont, elles, diagnostiques. Bien que ces affections n'aient pas d'origine métabolique, une procédure de dépistage des problèmes de fermeture du tube neural (spina bifida et anencéphalie) illustre ce type de démarche. Le test de dépistage correspond au dosage de l'α-fœtoprotéine dans le sang maternel. Si la concentration est élevée par rapport à la valeur attendue pour l'âge gestationnel, et s'il n'y a pas d'autre raison à cette élévation, par exemple une erreur de date ou une erreur analytique, on propose à la patiente une échographie. Dans de nombreux centres, l'échographie a remplacé d'emblée le dosage de l'α-fœtoprotéine. C'est aussi une technique applicable à la détection d'autres anomalies structurales. Dans le syndrome de Down (trisomie 21, une maladie chromosomique), l'α-fœtoprotéine maternelle est diminuée par rapport à l'âge gestationnel ; la concentration de l'estriol non conjugué tend aussi à diminuer, et celle de l'hormone chorionique gonadotrope à augmenter. Les fœtus atteints de syndrome de Down présentent un signe caractéristique à l'échographie (translucidité nucale), et la détection de cet élément et/ou un dépistage biochimique positif chez la mère démontrent la nécessité d'un diagnostic de certitude par amniocentèse (échantillon de liquide amniotique), suivie de l'analyse chromosomique de cellules amniotiques mises en culture. L'amniocentèse peut être réalisée environ à partir de la 10ᵉ semaine de gestation. Le risque d'avortement dans les 3 à 6 mois qui suivent la procédure est approximativement de 1 %.

Techniques disponibles pour le diagnostic prénatal
Dépistage plasmatique chez la mère
Échographie
Amniocentèse
Fœtoscopie
Prélèvement de villosités choriales
Cordocentèse

Figure 16.11 Techniques disponibles pour le diagnostic prénatal.

Une erreur innée du métabolisme peut être révélée par la présence d'une concentration anormalement élevée d'un métabolite dans le sang maternel comme, par exemple, dans certaines acidémies organiques ; mais ces métabolites, issus du fœtus, sont normalement éliminés par les enzymes maternelles. Toutefois, l'analyse du liquide amniotique, ou la culture des cellules amniotiques obtenues par amniocentèse, donne une image plus exacte du métabolisme fœtal.

L'examen direct du fœtus est possible par fœtoscopie, en utilisant un endoscope à fibres optiques, au cours du 2ᵉ trimestre de la grossesse. Dans le même temps, on peut obtenir un échantillon de sang fœtal pour analyse. Si l'on a besoin seulement d'un échantillon de sang fœtal, on peut le prélever par cordocentèse – aspiration transabdominale à partir du cordon ombilical, sous contrôle échographique.

Un échantillon de villosités choriales permet d'obtenir du tissu fœtal, à un stade précoce de la grossesse, à 11–12 semaines de gestation. Le tissu placentaire, qui est d'origine fœtale et contient donc les chromosomes fœtaux, est prélevé par voie transabdominale ou transcervicale et peut être utilisé pour l'examen des chromosomes fœtaux ou l'analyse de l'ADN fœtal. Avec un opérateur expérimenté, l'opération est sans danger, la perte de tissu fœtal étant inférieure à 1 %. Comme dans le cas des procédures de dépistage, le risque doit être considéré par rapport à la probabilité de présence d'une affection sévère, qui serait non diagnostiquée.

On peut également illustrer la problématique du dépistage prénatal par l'exemple de la mucoviscidose.

Fibrose kystique du pancréas ou mucoviscidose

La mucoviscidose est une pathologie sévère qui, en dépit de progrès thérapeutiques considérables, est encore d'un pronostic réservé.

C'est une maladie génétiquement hétérogène. Plusieurs centaines de mutations du gène en cause ont été décrites dans les familles affectées. Certaines sont isolées – c'est-à-dire qu'elles surviennent seulement dans une famille – mais environ 70 % des mutations associées à la mucoviscidose impliquent la délétion d'un seul codon. Cette mutation est appelée ΔF508. Il est maintenant possible de la détecter, ainsi que plusieurs autres mutations fréquentes, en même temps. Le dépistage peut être réalisé sur du tissu fœtal obtenu par biopsie de villosités choriales, lorsqu'un couple a déjà un enfant atteint, et de manière prospective chez les parents dont les familles sont touchées par la maladie. Ce dépistage est capable de détecter jusqu'à 90 % des porteurs, et compte tenu de la fréquence du portage hétérozygote au Royaume-Uni (environ 1 pour 25), il a été envisagé de mettre en place un programme de dépistage des porteurs dans la population générale. C'est une question complexe, avec des

implications financières, éthiques et pratiques. La mise en place de consultations de conseil génétique est essentielle : un test positif indique qu'un individu est porteur, mais un test apparemment négatif n'exclut pas la possibilité de porter une mutation non recherchée.

ANALYSE DE L'ADN

L'analyse de l'ADN est aujourd'hui une technique standard pour l'exploration d'un nombre de plus en plus important de maladies héréditaires. Quand cela est indiqué, elle peut être appliquée au génotypage du tissu fœtal dans le cadre du diagnostic prénatal, ou contribuer au conseil génétique par l'analyse génotypique des membres de familles dans lesquelles surviennent des cas de maladies héréditaires. Le cas original peut avoir été diagnostiqué par des moyens conventionnels, mais si l'affection peut justifier d'une analyse génétique, on peut alors étudier les autres membres de la famille par cette approche. Dans quelques cas, en particulier la mucoviscidose et la dystrophie musculaire de Duchenne, l'analyse génétique a conduit à l'identification du produit du gène.

Il n'est pas dans les objectifs de ce livre de détailler l'analyse génétique. Les techniques utilisées ont de nombreuses applications dans le domaine médical et scientifique, et sont expliquées dans un grand nombre d'ouvrages de biochimie générale ou de biologie moléculaire.

La détection directe de gènes mutants est particulièrement indiquée dans le diagnostic d'affections génétiquement homogènes, c'est-à-dire toujours causées par la même mutation. Comme nous l'avons envisagé pour la mucoviscidose, lorsqu'une maladie peut être liée à une mutation du même gène parmi plusieurs possibles, un diagnostic sensible à 100 % nécessiterait l'utilisation d'une batterie de sondes, qui seraient capables de détecter toutes ces mutations. Lorsque ces sondes ne sont pas disponibles, le diagnostic et le dépistage continuent de dépendre au moins en partie de la recherche des effets de la mutation, classiquement par mesure du produit du gène. Cette technique, ou, si elle est applicable, la recherche de liaison génétique par analyse RFLP, est toujours appliquée lorsque le gène responsable d'une maladie donnée n'a pas encore été identifié.

Il serait faux de donner l'impression que les techniques de génétique moléculaire sont applicables exclusivement à des maladies héréditaires causées par des déficits génétiques isolés. Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'étiologie de nombreuses affections, comprenant l'hypertension, certains cancers et les maladies cardiovasculaires. Par exemple, des mutations du gène suppresseur de tumeur p53 ont été détectées dans plus de la moitié de groupes de patients atteints de cancers. L'identification des gènes impliqués dans ces maladies permettrait le dépistage des mutations impliquées, et ainsi l'établissement de facteurs de susceptibilité. Cette approche serait très utile dans un contexte de médecine préventive, mais son application pose des problèmes éthiques considérables.

TRAITEMENT

Les approches thérapeutiques possibles dans les erreurs innées du métabolisme sont données sur la figure 16.12.

Restriction de la prise de substrat

Cela est illustré par le traitement de la galactosémie. Si l'on supprime tous les aliments contenant du galactose et du lactose, les symptômes cliniques régressent. De la même façon, l'intolérance héréditaire au fructose (voir p. 207) est asymptomatique si l'on bannit le fructose. La prise en charge est moins évidente, toutefois, si le substrat est essentiel à la vie. Dans la PCU, le métabolisme de la phénylalanine en tyrosine est bloqué (voir p. 284), mais la phénylalanine est un acide aminé essentiel, et doit donc être présente dans la ration alimentaire, afin d'assurer une croissance et un développement normaux.

Supplémentation en produit manquant

L'hyperplasie congénitale des surrénales est traitée par administration de cortisol, dont la production est défici-

Stratégies thérapeutiques dans les erreurs innées du métabolisme

Traitements	Exemples
Restriction de la prise du substrat	Galactose dans la galactosémie
Administration du produit manquant	Cortisol dans l'hyperplasie congénitale des surrénales
Administration de cofacteurs vitaminiques	Phosphate de pyridoxal dans l'homocystinurie
Augmentation de l'excrétion de substances toxiques	Cuivre dans la maladie de Wilson
Remplacement d'une protéine manquante	Facteur VIII dans l'hémophilie
Remplacement d'un gène mutant	Greffe d'organe

Figure 16.12 Stratégies thérapeutiques dans les erreurs innées du métabolisme.

taire. Dans les formes avec déplétion sodée, on donne également un minéralocorticoïde.

Addition de cofacteurs vitaminiques

Si l'enzyme déficiente a un cofacteur vitaminique, l'administration de grandes quantités de la vitamine en question, par effet d'action de masse, augmente la liaison du cofacteur et donc l'activité enzymatique. De nombreuses enzymes ont des sites catalytiques et des sites de régulation distincts, et la substitution d'acides aminés, due à une mutation génétique, affecte l'un ou l'autre site, ou bien altère leur interaction. L'homocystinurie est une affection dans laquelle la conversion d'homocystéine en cystathionine est bloquée. L'enzyme impliquée, la cystathionine β-synthase, utilise le phosphate de pyridoxal comme cofacteur, et prescrire de fortes posologies de cette vitamine peut avoir un effet thérapeutique positif dans certains cas. Quelques acidémies organiques peuvent répondre de la même façon à de fortes doses de supplémentation vitaminique.

Augmentation de l'excrétion des substances toxiques

Cette approche est utilisée dans le traitement de la maladie de Wilson (voir p. 95) pour éliminer l'excès de cuivre, qui est responsable des dommages tissulaires observés dans cette pathologie. La D-pénicillamine forme un complexe soluble avec le cuivre, qui est alors facilement excrété dans l'urine. Ce médicament est aussi utilisé dans le traitement de la cystinurie, maladie héréditaire caractérisée par un défaut de réabsorption tubulaire rénale de la cystine et des acides aminés dibasiques, lysine, ornithine et arginine. La cystine est relativement insoluble et favorise la formation de calculs urinaires. On peut maintenir la cystine en solution si l'urine est suffisamment diluée et alcaline. Si la lithiase persiste, on peut alors prescrire la pénicillamine ; le médicament se complexe avec la cystéine (de laquelle dérive la cystine) et diminue ainsi l'excrétion urinaire de cystine.

Remplacement de la protéine manquante

Si le remplacement de la protéine manquante est une possibilité thérapeutique, il est nécessaire d'en répéter l'administration à intervalles réguliers, dans la mesure où il y a un *turn-over* continu des protéines dans l'organisme. L'administration de gammaglobulines est le traitement principal de l'agammaglobulinémie et, si nécessaire, on donne du facteur VIII dans l'hémophilie. Dans la grande majorité des maladies héréditaires métaboliques, la protéine déficiente est intracellulaire et la substitution n'est pas possible. On a essayé de traiter certaines pathologies impliquant des enzymes lysosomales en perfusant des liposomes (particules lipidiques) contenant l'enzyme manquante. Malheureusement, les perspectives de cette nouvelle approche thérapeutique sont limitées.

Remplacement du gène défectueux

Cela permettrait la synthèse normale du produit du gène, par exemple une enzyme. Les problèmes techniques sont considérables, et correspondent non seulement à la production du gène, mais aussi à son insertion dans un nombre suffisant de cellules somatiques appropriées, de sorte que son activité soit soumise à une régulation normale. La surexpression d'un gène normal peut être aussi dangereuse que l'effet d'un gène anormal. Toutefois, cette approche fait aujourd'hui l'objet d'essais cliniques.

La greffe d'organe peut être indiquée dans certaines situations ; des transplantations hépatiques ont été réalisées avec succès chez des patients atteints de maladie de Wilson ou de déficit en α_1-antitrypsine, ayant développé une insuffisance hépatique, et des patients présentant une insuffisance rénale provoquée par une cystinurie ont été traités par transplantation rénale. L'hypercholestérolémie familiale homozygote a également été traitée avec succès par transplantation hépatique. La greffe d'organe entraîne le remplacement du gène manquant ou mutant, et l'organe greffé synthétise normalement le produit du gène.

Résumé

- Les **erreurs innées du métabolisme résultent de mutations génétiques** qui empêchent la synthèse d'une protéine ou déterminent la production d'une protéine anormale. **Dans la majorité des cas, la protéine en question est une enzyme** et la conséquence est une diminution de l'activité catalytique. Parfois, la protéine manquante ou déficiente est un récepteur (par exemple dans l'hypercholestérolémie familiale) ou une protéine de transport (par exemple dans la cystinurie).
- Plusieurs centaines de pathologies héréditaires ont été décrites ; la plupart sont rares, certaines à un point que quelques cas seulement ont été décrits dans le monde. Leur degré de sévérité est variable, de l'absence totale de gravité (par exemple la glycosurie rénale) au décès inéluctable (par exemple la maladie de Tay-Sachs).
- La plupart des erreurs innées du métabolisme se transmettent selon un **mode autosomique récessif** ; les sujets hétérozygotes ont habituellement un phénotype normal. La plupart des porphyries (voir chapitre 17) représentent à cet égard des exceptions et ont un mode de transmission autosomique dominant.

- **Une diminution de l'activité catalytique peut avoir de nombreuses conséquences.** Dans le cas d'une enzyme impliquée dans une voie de synthèse, il peut y avoir une diminution de la production du produit de l'enzyme ou de celui de la voie métabolique, une accumulation du substrat et d'autres précurseurs métaboliques, ou une augmentation d'activité d'une voie habituellement mineure qui a, comme point de départ, l'un des intermédiaires qui s'accumule. Ainsi, les effets cliniques sont liés soit à la diminution de synthèse du produit final, soit à l'augmentation des autres métabolites (potentiellement toxiques s'ils sont en excès), soit à l'association des deux.
- Le **diagnostic définitif** d'une maladie métabolique héréditaire exige soit la détermination de l'activité enzymatique en question, qui peut nécessiter la réalisation d'une biopsie tissulaire, sauf si l'enzyme est aussi localisée dans les cellules sanguines, soit la détection du gène déficient. Toutefois, le diagnostic est souvent orienté par les signes cliniques et le dosage des métabolites ou des précurseurs de l'enzyme, et peut être ensuite confirmé par la réponse au traitement.
- Le **dépistage prénatal** des erreurs innées du métabolisme est indiqué lorsqu'il y a un risque d'atteinte significatif pour le fœtus, par exemple lorsqu'un aîné présente la maladie recherchée ou lorsqu'il y a un fort contexte familial. Le **dépistage néonatal**, bien que techniquement réalisable pour de nombreuses maladies héréditaires métaboliques, est pratiqué sur une grande échelle dans la population générale seulement pour la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie congénitale. Les **tests de dépistage doivent être hautement sensibles et spécifiques** ; l'affection recherchée doit avoir des conséquences graves, susceptibles d'être améliorées par un traitement précoce (ou résolues par interruption de la grossesse, dans le cas du dépistage prénatal) ; enfin, pour que le programme de dépistage soit mis en place, la maladie doit être suffisamment fréquente dans la population où il sera appliqué.
- De nombreuses maladies métaboliques héréditaires n'ont pas de **traitement** spécifique ; d'autres peuvent être traitées de façon relativement simple. Les hyperplasies congénitales des surrénales, ensemble d'affections dans lesquelles l'une des enzymes de la voie de synthèse du cortisol est déficiente, peuvent être traitées par **thérapie substitutive par le produit manquant**, le cortisol. D'autres, comme la galactosémie ou la phénylcétonurie, sont traitées par des **mesures diététiques**, qui empêchent l'accumulation de métabolites toxiques. Quelques affections métaboliques sont dues à une diminution de la capacité de liaison de l'enzyme à sa coenzyme ; la **prescription de fortes doses de coenzyme** permet de dépasser cette incapacité, par phénomène d'action de masse, et de restaurer une activité catalytique normale.
- Le **traitement définitif** d'une erreur innée du métabolisme consisterait à **remplacer la protéine ou le gène déficient**. Des essais de remplacement de l'enzyme manquante ont été réalisés dans certaines maladies enzymatiques lysosomales, mais de tels traitements imposent des administrations fréquentes, en plus d'autres inconvénients. La transplantation d'organe, pour l'insuffisance rénale susceptible de compliquer une cystinurie ou pour l'insuffisance hépatique de la maladie de Wilson, remplace efficacement le gène défectueux ; des programmes de recherche très importants sont consacrés à la thérapie génique, qui devrait permettre la modification ou le remplacement de gènes défectueux spécifiques chez les patients atteints de maladies héréditaires métaboliques.

Chapitre 17

PATHOLOGIES DES HÉMOPROTÉINES, DES PORPHYRINES ET DU FER

INTRODUCTION

L'hémoglobine, pigment qui transporte l'oxygène dans le sang, se compose d'une protéine, la globine, et de quatre molécules d'hème (figure 17.1). La globine comprend deux paires de chaînes polypeptidiques (l'hémoglobine principale de l'adulte, l'hémoglobine A (HbA), a deux chaînes α et deux chaînes β) ; chaque polypeptide est lié à une molécule d'hème. L'hème correspond à un tétrapyrrole cyclique, la protoporphyrine IXα, lié à un atome de fer ferreux (Fe^{2+}) auquel se fixe l'oxygène, de façon réversible, lors du transport. Les autres hémoprotéines sont la myoglobine, qui fixe l'oxygène au niveau du muscle strié squelettique, et les cytochromes, enzymes catalysant de nombreux processus oxydatifs dans l'organisme.

La plus grande partie du fer de l'organisme se trouve dans l'hémoglobine et le produit principal du métabolisme des porphyrines est l'hème. Il est donc pratique d'envisager en même temps la biochimie clinique des hémoprotéines, des porphyrines et du fer, bien que les pathologies correspondantes ne soient pas nécessairement (et en fait, pas souvent) reliées les unes aux autres.

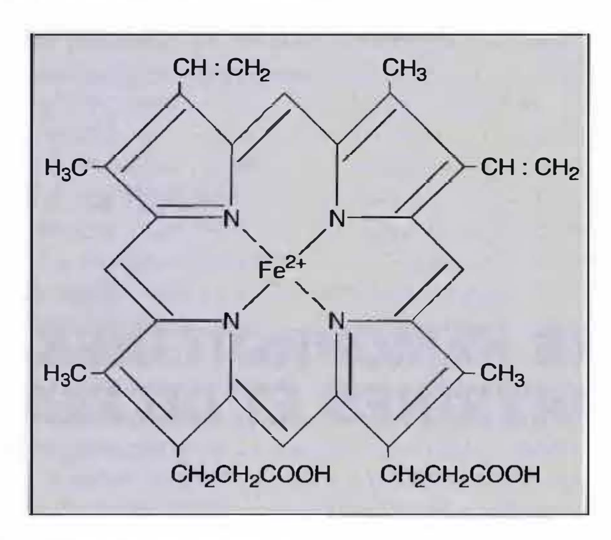


Figure 17.1 Structure de l'hème.

HÉMOPROTÉINES

Hémoglobine et hémoglobinopathies

L'hémoglobine est une matière première d'obtention facile et a été largement étudiée. Les hémoglobinopathies (anomalies génétiques de la synthèse de l'hémoglobine) se divisent en deux groupes : les formes qualitatives, correspondant à des substitutions d'acides aminés, et les formes quantitatives, ou thalassémies.

Substitutions d'acides aminés

Il s'agit de la substitution d'un seul acide aminé dans l'une des chaînes polypeptidiques. Plus de 200 variants de ce type ont été décrits. Certains concernent des acides aminés qui n'ont pas d'importance structurale ou fonctionnelle, et sont donc sans expression clinique ; d'autres ont des propriétés extrêmement modifiées, incluant la solubilité de l'hémoglobine (par exemple HbS, l'hémoglobine de la drépanocytose), la stabilité et la capacité de transport de l'oxygène.

Thalassémies

Dans les thalassémies, il y a un déficit génétique de la synthèse d'une des chaînes de globine. Il peut s'agir des chaînes α (α-thalassémies) ou des chaînes β (β-thalassémies). Les conséquences sont une érythropoïèse inefficace, une hémolyse et des degrés variables d'anémie. La gravité varie selon les formes de thalassémie. Certaines sont cliniquement silencieuses en dehors des situations de déséquilibre, comme une infection sévère ou lors de la grossesse, avec possibilité d'installation d'une anémie, alors que d'autres entraînent une anémie sévère et persistante. Quand la synthèse des chaînes α est totalement absente, les enfants atteints meurent in utero ou peu de temps après la naissance.

L'exploration et la prise en charge des hémoglobinopathies sont l'apanage des hématologistes, et les pathologies correspondantes ne seront pas plus développées dans cet ouvrage.

Formes dérivant de l'hémoglobine

Méthémoglobine

La méthémoglobine est une hémoglobine oxydée, dans laquelle le fer est sous forme Fe^{3+}. Elle est incapable de transporter l'oxygène. Les globules rouges en produisent normalement et spontanément une petite quantité, qui peut être réduite par action enzymatique en hémoglobine. Des taux excessifs de méthémoglobine (méthémoglobinémie) peuvent être d'origine congénitale ou acquise. On les rencontre dans certaines hémoglobinopathies, avec un déficit génétique en réductase, et aussi en cas d'ingestion de grandes quantités de certains toxiques, comme les sulfonamides. Dans les formes toxiques, la présence de méthémalbumine (qui se forme après hémolyse des globules rouges contenant de la méthémoglobine) donne une couleur brune au plasma, tandis que la présence de méthémoglobine libre donne la même couleur à l'urine.

La principale manifestation clinique de la méthémoglobinémie congénitale est la cyanose. La méthémoglobinémie toxique aiguë provoque des symptômes d'anémie et peut entraîner un collapsus vasculaire et la mort. Une méthémoglobinémie, en dehors du contexte d'hémoglobinopathie, peut être traitée par du bleu de méthylène ou de l'acide ascorbique, agents qui réduisent la forme anormale en hémoglobine.

Sulfhémoglobine

La sulfhémoglobine, forme mal connue dérivant de l'hémoglobine, est souvent synthétisée en même temps que la méthémoglobine. Elle est également incapable de transporter l'oxygène, mais ne peut pas être reconvertie en hémoglobine.

Carboxyhémoglobine

La carboxyhémoglobine (HbCO) se forme à partir de l'hémoglobine en présence de monoxyde de carbone, l'affinité pour celui-ci étant environ 200 fois plus grande que pour l'oxygène. Ainsi, des petites quantités de monoxyde de carbone dans l'air inspiré peuvent entraîner la formation de grandes quantités de HbCO et, de ce fait, considérablement diminuer la capacité de transport de l'oxygène du sang. La liaison du monoxyde de carbone à l'hémoglobine provoque aussi un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (voir p. 56), diminuant la disponibilité de l'oxygène pour les tissus. Des petites

quantités de HbCO (moins de 2 %) sont retrouvées couramment dans le sang des citadins, et de plus grandes proportions (jusqu'à 10 %) dans le sang des fumeurs.

Hématine

L'hématine est la forme oxydée de l'hème (Fe^{3+}). Elle est libérée de la méthémoglobine quand les globules rouges qui contiennent ce pigment sont hémolysés et elle peut aussi se former à partir de l'hème libre au cours d'une hémolyse intravasculaire aiguë. L'hématine se lie à l'albumine dans le sang circulant pour former la méthémalbumine. Une méthémalbuminémie est souvent un signe de pancréatite hémorragique aiguë.

Détection

Ces différentes formes dérivant de l'hémoglobine peuvent être détectées par leurs caractéristiques spectrales, et quantifiées si nécessaire.

PORPHYRINES

La protoporphyrine IXα, qui se combine avec le fer pour former l'hème, est le produit terminal d'une série de réactions complexes. La première étape, particulière à cette voie, est la combinaison de la glycine et du succinyl CoA pour former l'acide δ-aminolévulinique (ALA), réaction catalysée par l'enzyme ALA synthase (figure 17.2). Deux molécules d'ALA se condensent alors pour former le porphobilinogène (PBG), selon une réaction catalysée par la PBG synthase (connue aussi sous le nom d'ALA déshydratase).

Les premières porphyrines (au sens strict du terme, porphyrinogènes, voir plus loin) se forment lorsque quatre molécules de PBG se condensent ensemble. Le produit initial de cette réaction, catalysée par l'hydroxyméthylbilane synthase (PBG désaminase), est l'hydroxyméthylbilane. En présence d'uroporphyrinogène III cosynthase, celui-ci est converti en uroporphyrinogène III. En l'absence de cette enzyme, l'hydroxyméthylbilane est converti de façon non enzymatique en uroporphyrinogène I. Une série de réactions enzymatiques à partir des isomères de la série III conduit à la formation de protoporphyrine IXα. L'hème se forme quand le fer est incorporé à cette molécule sous l'action catalysante de la ferrochélatase.

Les porphyrinogènes sont eux-mêmes instables et sont oxydés en formes porphyriques correspondantes lors de l'excrétion dans les selles ou l'urine. Les précurseurs des porphyrinogènes et des porphyrines sont incolores. Les porphyrines sont d'une couleur rouge foncé et intensément fluorescentes. Les sites principaux de la synthèse des porphyrines sont le foie et la moelle osseuse érythropoïétique.

L'étape limitante de cette série de réactions est la première, catalysée par l'ALA synthase, soumise à une rétro-inhibition par le produit terminal, l'hème.

Porphyries

Il s'agit d'un groupe d'erreurs innées du métabolisme dans lesquelles un déficit partiel de l'une des enzymes de la synthèse des porphyrines conduit à une diminution de la formation de l'hème et, de ce fait, par levée de la rétro-inhibition de l'ALA synthase, entraîne la formation de quantités excessives de précurseurs des porphyrines (ALA et PBG) ou des porphyrines elles-mêmes. Lorsque les précurseurs sont produits en excès, les manifestations cliniques sont en premier lieu d'ordre neurologique (les précurseurs sont neurotoxiques). Quand les porphyrines elles-mêmes sont produites en excès, le trait dominant est la photosensibilité ; les porphyrines absorbent la lumière et passent à un état excité, ce qui entraîne la formation de radicaux libres toxiques. Les porphyries sont diagnostiquées sur la base de leurs manifestations cliniques et le taux de porphyrines ou de leurs précurseurs présents dans le sang et excrétés dans les selles ou les urines.

Les porphyries sont classées en porphyries aiguës ou non, selon la présentation clinique, et en forme hépatique ou érythropoïétique, selon les organes ou cellules où le métabolisme est plus particulièrement affecté (figure 17.3). Toutes les formes de porphyries sont rares. La porphyrie cutanée hépatique est la plus fréquente, mais de nombreux cas n'entrent pas dans le contexte des erreurs innées. Dans les formes strictement génétiques, la porphyrie aiguë intermittente est la plus fréquente, avec une prévalence au Royaume-Uni, où on la rencontre plus souvent que dans d'autres pays, de seulement 1 à 2 cas pour 100 000 habitants. Contrairement à la plupart des erreurs innées du métabolisme, le mode de transmission de presque toutes les porphyries est autosomique dominant, à l'exception de la porphyrie érythropoïétique congénitale, du déficit en ALA déshydratase et de la porphyrie hépato-érythropoïétique (mode autosomique récessif). Les caractéristiques des porphyries sont résumées dans la figure 17.4. Les gènes des enzymes impliquées dans la synthèse des porphyrines ont été identifiés et clonés mais les porphyries présentent une grande hétérogénéité génétique ; cela limite beaucoup l'application des techniques de la biologie moléculaire en vue de l'identification des porteurs et du dépistage des porphyries.

Porphyries aiguës

La porphyrie aiguë intermittente (PAI) est la plus commune d'entre elles. La photosensibilité n'en est pas une caractéristique, bien qu'elle puisse survenir chez les

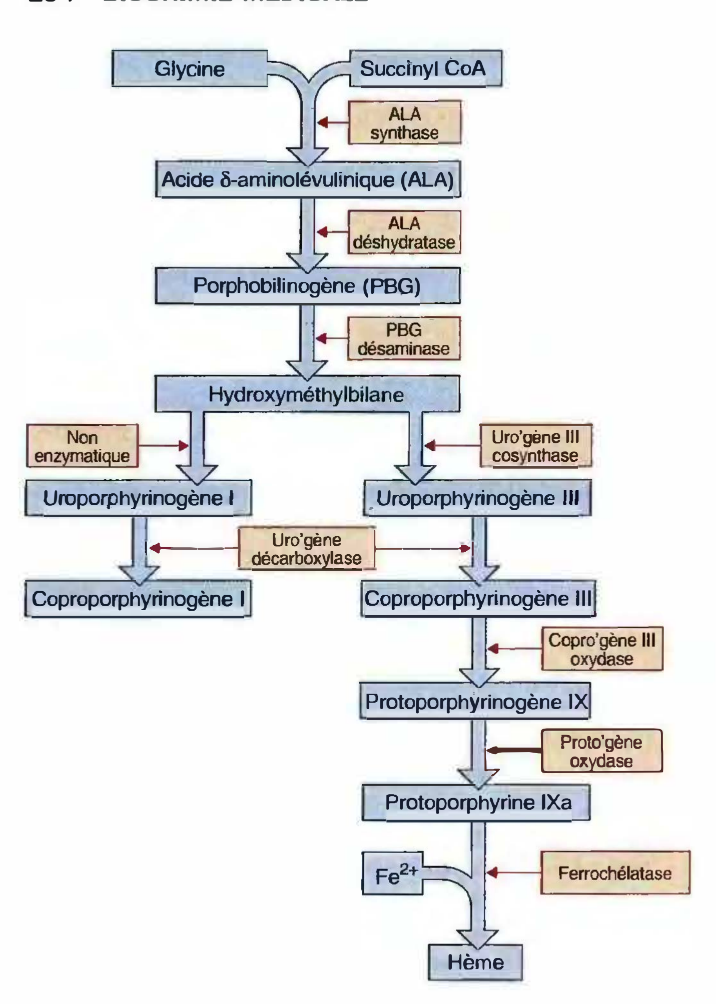


Figure 17.2 Biosynthèse des porphyrines. La PBG désaminase est aussi appelée hydroxyméthylbilane synthase et l'ALA déshydratase, PBG synthase. Les noms des enzymes ont été contractés ; exemple : copro'gène désaminase : coproporphyrinogène désaminase.

patients atteints de coproporphyrie héréditaire et de porphyrie variegata.

Tableau clinique

Ces formes sont caractérisées par une tendance aux accès aigus, séparés par de longues périodes de rémission complète. Les caractéristiques cliniques des accès aigus sont résumées dans la figure 17.5. Douleur abdominale et troubles psychiatriques sont presque toujours présents ; une neuropathie périphérique survient chez environ 60 % des patients. Ces manifestations peuvent être favorisées par différents facteurs, notamment de nombreux médicaments ou toxiques (figure 17.5) ; les plus fréquents sont les barbituriques, les contraceptifs oraux et l'alcool. Ils agissent probablement en augmentant l'activité de l'ALA synthase, souvent aussi en augmentant la synthèse hépatique du cytochrome P450 et, de ce fait les besoins en hème, ce qui entraîne une diminution des taux hépatiques de l'hème et lève la rétro-inhibition de l'enzyme. Certains principes actifs comme les sulfonamides inhibent directement la PBG désaminase. Quelle que soit la cause, il en résulte une augmentation du flux métabolique qui majore la formation des métabolites en amont du bloc enzymatique.

Classification des porphyries		
Aiguës	Porphyrie aiguë intermittente	**Hépatiques**
	Coproporphyrie héréditaire	
	Porphyrie variegata	
Chroniques	Porphyrie hépatique cutanée	
	Porphyrie érythropoïétique congénitale	**Érythropoïétiques**
	Protoporphyrie érythropoïétique	

Figure 17.3 Classification des porphyries. En plus de celles mentionnées, deux porphyries très rares ont été décrites : la porphyrie par déficit en acide δ-aminolévulinique déshydratase (aiguë) et la porphyrie hépato-érythropoïétique (chronique).

Classification et caractéristiques des porphyries								
Type	**Enzyme déficitaire**	**Hérédité**	**Forme**	**Érythro-poïétique/ hépatique**	**Symptômes**	**Concentrations anormales en porphyrines**		
						Globules rouges	**Urine**	**Selles**
Porphyrie par déficit en ALA déshydratase	ALA déshydratase	AR	Aiguë	E	N	Zn-proto	*ALA*	
Porphyrie aiguë intermittente	PBG désaminase	AD	Aiguë	H	N		ALA, *PBG*	
Coproporphyrie héréditaire	Copro'gène oxydase	AD	Aiguë	H	N, P		ALA, PBG *copro*	copro-
Porphyrie variegata	Proto'gène oxydase	AD	Aiguë	H	N, P		ALA, PBG copro-	copro- *proto-*
Porphyrie cutanée hépatique	Uro'gène décarboxylase	Variable†	Chron.	H	P		*uro-*	*isocopro-*
Porphyrie hépato-érythropoïétique	Uro'gène décarboxylase	AR	Chron.	Les 2	P	Zn-proto	uro-	isocopro-
Porphyrie érythropoïétique congénitale	Uro'gène III cosynthase	AR	Chron.	E	P	uro-* copro-*	*uro-** copro-*	copro-*
Protoporphyrie érythropoïétique	Ferrochélatase	AD	Chron.	E	P	*proto*		proto

*Type I.
†AD dans certaines familles

Figure 17.4 Tableau clinicobiologique des porphyries. Les anomalies les plus importantes sont en italique. Les éléments donnés pour les porphyries aiguës peuvent être présents seulement pendant les crises. AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; Chron. : chronique ; N : neurologiques ; P : photosensibilité. Les noms des enzymes ont été contractés ; exemple : copro'gène désaminase : coproporphyrinogène désaminase.

Les facteurs hormonaux sont aussi très importants ; les symptômes se manifestent rarement avant la puberté et peuvent varier en fonction du cycle menstruel ou de la grossesse. Les femmes sont plus affectées que les hommes. Pour 90 % des patients qui héritent de l'erreur innée responsable de la PAI, la pathologie reste à l'état latent jusqu'à l'âge adulte.

Diagnostic

Dans les porphyries aiguës, des quantités excessives d'ALA et de PBG sont excrétées dans l'urine lors de la crise. Dans les suspicions de diagnostic, comme en présence d'une douleur abdominale aiguë, d'une neuropathie périphérique ou de troubles psychologiques, on peut mettre en évidence le PBG dans l'urine avec un simple test de dépistage qui, s'il est positif, orientera vers des explorations complémentaires (voir la figure 17.4) permettant d'établir un diagnostic précis. Quand une porphyrie aiguë a été diagnostiquée, il faut tester les parents proches à la recherche d'une forme latente, et si nécessaire, rechercher la présence de facteurs déclenchants. Il est important de savoir que les concentrations de porphyrines et de leurs précurseurs dans le sang, les urines et les selles peuvent être normales en dehors de la crise, ce qui montre la nécessité de déterminer l'enzyme impliquée pour savoir exactement qui présente un risque.

Prise en charge

Une fois posé le diagnostic de porphyrie aiguë, on doit absolument prévenir les crises en évitant les facteurs déclenchants. Lors de la crise, toute manifestation clinique doit être identifiée et traitée de façon appropriée. Les mesures générales comprennent le maintien de

Crises aiguës de porphyrie		
Signes cliniques		**Facteurs impliqués**
Gastro-intestinaux	**Neuropsychiatriques**	Anesthésie
Douleur abdominale	Convulsions	Médicaments
Vomissements	Dépression	Grossesse
Constipation	Hystérie	Syndrome prémenstruel
	Psychose	Infections
Neuropathie périphérique		Stress
Douleur, rigidité et faiblesse musculaires	**Cardiovasculaires**	Jeûne
(muscles des membres	Tachycardie sinusale	Alcool
et ceinture > tronc ;	Hypertension systémique	
membres supérieurs > inférieurs ;		
proximal > distal)		
Paresthésies, engourdissement		

Figure 17.5 Signes cliniques et facteurs impliqués dans les crises aiguës de porphyrie. Les perturbations gastro-intestinales, neuropsychiatriques et cardiovasculaires sont toutes classiques.

l'équilibre hydroélectrolytique, l'ingestion de glucides en grande quantité (l'administration intraveineuse est souvent bénéfique), et la diminution de la photosensibilité. Les douleurs peuvent être traitées facilement par des analgésiques. Le traitement spécifique pour les crises aiguës est l'administration intraveineuse d'hématine, qui diminue l'activité de l'ALA synthase.

Porphyries chroniques

La protoporphyrie érythropoïétique et la porphyrie érythropoïétique congénitale sont toutes les deux rares. La photosensibilité est présente dans les deux cas, mais elle est plus sévère dans le second, entraînant la formation de cloques et conduisant à une destruction tissulaire avec cicatrices défigurantes.

La porphyrie cutanée hépatique (appelée aussi porphyrie cutanée tardive ou porphyrie symptomatique) est aussi caractérisée par la photosensibilité. La lésion initiale est un simple érythème qui évolue sous forme de vésicules et de lésions bulleuses, et donne éventuellement des cicatrices et des troubles de la pigmentation. Cette porphyrie peut être héréditaire (familiale, type II) (15 à 20 % des cas) ou acquise (sporadique, type I). Dans les deux types, il y a environ 50 % de diminution de l'activité de l'uroporphyrinogène décarboxylase ; dans le type II, ce déficit survient dans tous les tissus. Bien que le type acquis puisse survenir spontanément, on le rencontre plus fréquemment en association avec l'alcoolisme chronique (ou tout autre pathologie hépatique) (90 % des cas) ou en conséquence d'une exposition à des médicaments ou des toxiques à tropisme hépatique. La très rare porphyrie hépato-érythropoïétique est la forme homozygote de la porphyrie cutanée hépatique.

Prise en charge

La prise en charge comprend l'identification et l'éradication des facteurs déclenchants ; des saignées pour diminuer la surcharge martiale hépatique (le fer inhibe l'uroporphyrinogène III cosynthase et l'uroporphyrinogène décarboxylase) ; la non-exposition directe au soleil et l'utilisation d'écrans solaires pour protéger la peau.

Autres causes de porphyrinuries

Une augmentation de l'excrétion urinaire des porphyrines peut survenir dans d'autres circonstances que les porphyries. Chez les patients présentant une pathologie hépatique, particulièrement les syndromes de cholestase, l'excrétion biliaire normale des porphyrines est altérée et il y a une augmentation de l'excrétion urinaire – comme cela se produit avec la bilirubine. Une porphyrinurie peut être aussi la résultante d'un déficit acquis de la synthèse de l'hème, comme dans le saturnisme. Le plomb inhibe l'ALA déshydratase (voir figure 17.2) et, à un moindre degré, la coproporphyrinogène oxydase et la ferrochélatase. Ainsi, l'excrétion urinaire d'ALA et de coproporphyrine, et la protoporphyrine érythrocytaire peuvent aussi être augmentées dans l'intoxication par le plomb. Cependant, il faut préférer la mesure de la plombémie pour le diagnostic du saturnisme et de l'exposition professionnelle au plomb (voir chapitre 19).

FER

Le contenu total en fer d'un organisme adulte est d'environ 4 g (70 mmol), dont les deux tiers sont présents dans l'hémoglobine. Les réserves en fer (principalement la rate, le foie et la moelle osseuse) correspondent envi-

ron à un quart du fer de l'organisme. Ce qui reste se trouve principalement dans la myoglobine et les autres hémoprotéines ; seulement 0,1 % du fer total de l'organisme est dans le plasma, où il est presque entièrement lié à une protéine de transport, la transferrine.

Absorption du fer et transport

L'ingestion alimentaire quotidienne de fer est d'environ 20 mg (0,36 mmol), mais moins de 10 % de cet apport sont absorbés. La régulation de l'absorption du fer n'est pas complètement élucidée. Elle est déterminée par l'état des réserves de l'organisme, augmentant quand il y a déplétion et diminuant à l'équilibre. Elle est par ailleurs majorée quand l'érythropoïèse augmente, indépendamment de l'état des réserves en fer. Elle est modulée de façon négative par l'hepcidine.

Le site principal de l'absorption du fer est l'intestin grêle proximal. Le fer est plus facilement absorbé à l'état Fe^{2+} mais le fer de l'alimentation est majoritairement sous forme Fe^{3+}. Les sécrétions gastriques sont importantes pour l'absorption du fer parce qu'elles le libèrent des nutriments (bien que l'hème puisse être absorbé sous forme intacte) et permettent la conversion de Fe^{3+} en Fe^{2+}. L'acide ascorbique et d'autres agents réducteurs facilitent l'absorption du fer alors que l'acide phytique (dans les céréales), les phosphates et les oxalates forment des complexes insolubles avec le fer et diminuent son absorption.

Une fois absorbé par les cellules de la muqueuse intestinale, le fer est soit transporté directement dans le sang circulant, soit fixé à l'apoferritine, une protéine de transport complexe, pour former la ferritine. Cette fraction est perdue dans la lumière intestinale lorsque les cellules de la muqueuse sont renouvelées. Dans le déficit en fer, le contenu en apoferritine des cellules de la muqueuse diminue et une plus grande proportion de fer absorbé atteint le sang circulant.

Dans le sang, le fer est transporté principalement sous forme liée à la transferrine, chaque molécule de transferrine liant deux ions Fe^{2+}. La transferrine est normalement saturée environ au tiers. Dans les tissus, le fer est

Cas clinique 17.1

Une jeune femme de 19 ans est admise à l'hôpital pour un syndrome abdominal aigu, qui a débuté brutalement 12 h plus tôt. Elle a vomi plusieurs fois mais n'est pas allée à la selle depuis le début des douleurs. À l'examen clinique, son abdomen est tendu, sans autre particularité. Sa fréquence cardiaque est à 140/min et sa pression sanguine à 160/100 mmHg. Après qu'on a placé la patiente en observation, une infirmière des urgences remarque que l'échantillon urinaire, qui a été collecté pour une analyse de routine, a pris une couleur rouge foncé, qu'elle n'avait pas remarquée lors d'un premier passage. Une fois informé de ces nouveaux éléments, le médecin de garde questionne la patiente plus précisément et l'examine avec plus d'attention. Celle-ci dit qu'elle a également ressenti des sensations douloureuses de crampes dans les bras, et elle présente par ailleurs un astérixis bilatéral.

Bilan

Test de dépistage urinaire du porphobilinogène :	Fortement positif
Analyse quantitative urinaire :	
Porphobilinogène	Très élevé
Acide δ-aminolévulinique	Très élevé
Uroporphyrine	Modérément augmentée
Coproporphyrine	Modérément augmentée

Commentaires

Les porphyries aiguës peuvent se manifester par un syndrome abdominal aigu ; l'hypertension systémique et la tachycardie sinusale sont souvent présentes. Il s'agit bien sûr d'une cause peu fréquente de douleur abdominale et on peut passer à côté du diagnostic, au moins au début. Dans ce cas, c'est l'observation du changement de couleur de l'urine par l'infirmière qui a été déterminante, et qui a permis d'évoquer le diagnostic de porphyrie aiguë, confirmé par la présence d'une neuropathie et aussi par le dépistage urinaire positif pour le porphobilinogène (PBG). Il n'y a pas de manifestation de photosensibilité et l'excrétion urinaire très élevée des précurseurs des porphyrines, associée à l'excrétion modérée des porphyrines intactes, est en faveur du diagnostic de porphyrie aiguë intermittente, plutôt que variegata ou de coproporphyrie héréditaire, qui sont toutes les deux moins fréquentes.

Les manifestations cliniques ont disparu rapidement avec un traitement approprié. Il a été noté que la patiente avait commencé une contraception orale quelques jours avant. Le diagnostic a été confirmé quelque temps après par la mise en évidence d'une diminution de l'activité hydroxyméthylbilane synthase dans les globules rouges. On lui a proposé de choisir une autre méthode de contraception et énuméré les médicaments à éviter. Par la suite, elle n'a pas eu de problème, même lors d'une intervention chirurgicale (cholécystectomie) 3 ans après, ni pendant sa grossesse.

lié à la ferritine et à l'hémosidérine. Le fer libre est très toxique et les différentes protéines de liaison permettent au fer d'être transporté et stocké sous forme non toxique.

Le fer est éliminé de l'organisme dans les selles (fraction non absorbée et issue du renouvellement des cellules de la muqueuse), par desquamation de la peau et, chez la femme, dans les menstruations. La perte en fer chez l'homme est d'environ 1 mg (18 μmol)/24 h. L'excrétion urinaire est très faible.

Paramètres du bilan martial

Le statut martial doit être analysé quand on suspecte un déficit ou une surcharge en fer, ou quand la distribution ou le métabolisme du fer sont supposés anormaux. Les paramètres hématologiques utilisés dans ce contexte comprennent la mesure de l'hémoglobine et des indices érythrocytaires. Les réserves en fer peuvent être évaluées directement par examen de la moelle osseuse, mais la détermination de la ferritine plasmatique est le meilleur test non vulnérant pour le déficit en fer. Il est rarement nécessaire d'utiliser le bilan biochimique pour confirmer un diagnostic de carence martiale, parce que c'est de loin la cause la plus fréquente d'anémie hypochrome microcytaire, et que le diagnostic est confirmé par la réponse au traitement par le fer.

Fer plasmatique

La concentration plasmatique normale en fer chez l'homme est de 9 à 29 μmol/l ; elle est légèrement plus faible chez la femme. Cependant, la détermination du fer plasmatique a très peu de valeur dans l'exploration du statut martial, sauf dans le contexte de l'hémochromatose et du diagnostic ainsi que de la prise en charge de l'intoxication par le fer. La diminution de la concentration plasmatique est très tardive dans le déficit, bien que l'augmentation soit généralement présente dans les états de surcharge. La concentration plasmatique en fer varie considérablement chez l'individu normal ; des différences de plus de 20 % peuvent survenir en quelques minutes, et même de 100 % d'un jour à l'autre. Des variations importantes sont observées chez la femme, en fonction du cycle. D'autres circonstances, comme les infections, les traumatismes, les états inflammatoires chroniques (en particulier la polyarthrite rhumatoïde) et les pathologies néoplasiques, sont associées à des taux plasmatiques en fer bas (mais à des réserves normales), alors que d'autres, comme les hépatites, provoquent une augmentation des taux.

Capacité totale de fixation du fer

La mesure de la capacité de fixation du fer est une évaluation fonctionnelle de la concentration de la transferrine. Si l'on connaît la concentration plasmatique en fer, on peut alors calculer la saturation de la transferrine : elle est normalement d'environ 33 %. Bien que la capacité totale de fixation du fer soit augmentée dans le déficit martial, d'autres facteurs peuvent interférer, dans la mesure où la saturation, qui dépend de la concentration plasmatique en fer (hautement variable), est elle-même extrêmement variable. Alors qu'une saturation basse est caractéristique d'un déficit en fer, on peut aussi la retrouver dans d'autres circonstances, comme la grossesse ou les pathologies chroniques, en l'absence de déficit. La saturation de la transferrine est en revanche constamment augmentée dans les surcharges martiales.

Ferritine plasmatique

La mesure de la concentration plasmatique de la ferritine a une valeur diagnostique supérieure à celle du fer plasmatique et de la capacité de fixation pour l'évaluation des réserves de l'organisme. Chez les sujets sains, les concentrations plasmatiques en ferritine sont généralement comprises dans l'intervalle 20–300 μg/l. La seule cause connue de diminution correspond à la déplétion des réserves en fer ; des concentrations inférieures à 20 μg/l indiquent une déplétion et, lorsqu'elles sont inférieures à 12 μg/l, elles suggèrent une absence totale de réserves. Cependant, la ferritine est une protéine de la phase aiguë et certains patients présentant conjointement un déficit martial et une inflammation aiguë peuvent avoir une ferritinémie dans l'intervalle de référence (par exemple jusqu'à 50–60 μg/l) alors que le déficit martial est avéré. Un raisonnement similaire s'applique aux patients avec une pathologie inflammatoire chronique (par exemple une polyarthrite rhumatoïde). Ceux-ci développent fréquemment une anémie chronique, qui résulte d'une mauvaise utilisation des réserves en fer. Ce tableau peut coexister avec un déficit martial, mais celui-ci est improbable si la ferritine plasmatique est supérieure à 60 μg/l.

La ferritinémie est augmentée dans les surcharges en fer, par exemple dans l'hémochromatose, mais aussi dans les pathologies hépatiques et certains types de cancers, dans lesquels la protéine est relarguée des tissus. Une augmentation de la concentration doit donc être interprétée avec prudence, même si une surcharge en fer est improbable lorsque la ferritinémie est normale.

Récepteur de la transferrine

La détermination de la concentration du récepteur soluble de la transferrine est un apport récent aux paramètres du bilan martial. La transferrine a une très forte affinité pour le fer au pH physiologique. La captation intracellulaire du fer est facilitée par un récepteur présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme qui utilisent le fer, le plus grand nombre étant retrouvé à la surface des précurseurs de la lignée rouge dans la moelle osseuse.

La liaison de la transferrine à son récepteur conduit à l'internalisation et à la captation dans des vésicules, où la concentration élevée en ions hydrogène permet la libération du fer. La synthèse du récepteur de la transferrine est contrôlée par le fer ; elle est augmentée en cas de déficit martial. La concentration plasmatique augmente d'un facteur 2 à 3 en cas d'anémie, mais cette augmentation ne survient qu'après déplétion fonctionnelle des réserves, alors que les concentrations en ferritine diminuent plus précocement, tandis que les réserves en fer s'abaissent. La concentration est également augmentée dans les situations caractérisées par une stimulation chronique de la lignée érythrocytaire, par exemple dans la drépanocytose ou la sphérocytose héréditaire. La concentration du récepteur de la transferrine n'augmente pas significativement dans l'anémie observée au cours de certaines pathologies chroniques.

Déficit en fer

Le déficit en fer peut être dû à des apports insuffisants, à un défaut d'absorption, à des pertes excessives ou à l'association de ces facteurs. L'anémie qui s'installe est hypochrome et microcytaire, et si l'étiologie du déficit est évidente, il n'est pas nécessaire de poursuivre plus loin les explorations. Si l'étiologie n'est pas manifeste, une concentration plasmatique en ferritine basse et/ou une augmentation de la concentration du récepteur de la transferrine orienteront vers un déficit en fer.

Surcharge en fer

La surcharge en fer peut survenir en liaison avec une augmentation de l'absorption intestinale, de façon aiguë, dans les cas d'intoxication, ou de façon chronique, comme chez certaines populations sud-africaines qui utilisent pour boire des chopes en fer (sidérose de Bantu). Un apport parentéral augmenté survient inévitablement chez les patients qui reçoivent des transfusions sanguines itératives dans le traitement des anémies réfractaires, et peut conduire aussi à une inflation des réserves en fer de l'organisme (hémosidérose ou hémochromatose acquise). Le fer en excès se dépose principalement sous forme d'hémosidérine dans les cellules réticulo-endothéliales du foie et de la rate, où il ne pose pas vraiment de problème, mais avec le temps, les dépôts parenchymateux peuvent entraîner une fibrose hépatique et des dommages cardiaques.

Hémochromatose héréditaire (primaire)

Les surcharges en fer les plus sévères surviennent chez les patients présentant une hémochromatose héréditaire ou primaire. Cette situation est caractérisée par une absorption intestinale excessive du fer. Ses bases moléculaires exactes sont encore incertaines, bien que l'on sache que le produit du gène en cause (protéine HFE) se lie au récepteur de la transferrine et que la mutation la plus fréquente (C282Y) empêche la formation d'un pont disulfure nécessaire au transport de la protéine à la surface cellulaire. Le mode de transmission est autosomique récessif. Le gène de l'hémochromatose (gène HFE) est localisé sur le chromosome 6, en relation étroite avec le locus HLA de classe 1. Au Royaume-Uni, 90 % des patients présentant une hémochromatose sont homozygotes pour la mutation C282Y, et les autres principalement pour la mutation H63D ; la détection de ces deux mutations peut être utilisée pour le dépistage de la maladie. On pense que la prévalence de l'homozygotie pour l'hémochromatose est d'environ 5 pour 1000 dans les populations du nord de l'Europe, ce qui fait d'elle la plus fréquente des pathologies héréditaires.

L'expression phénotypique chez l'homozygote dépend de la disponibilité du fer alimentaire et de tout le cycle métabolique du fer. Ainsi, l'expression clinique est plus fréquente chez l'homme que chez la femme (en raison des pertes menstruelles en fer), et ne s'installe en moyenne chez la femme qu'à un âge plus tardif. Même chez l'homme, on ne l'observe généralement pas avant l'âge de 40 ans ; bien que l'anomalie soit présente depuis la naissance, c'est seulement lorsque la surcharge en fer devient très importante que la symptomatologie apparaît. De plus, la prévalence des homozygotes dans les pays où l'apport alimentaire en fer est important est plus élevée que dans ceux où l'apport est faible.

L'hémochromatose est certainement sous-diagnostiquée, et on devrait la rechercher chez tous les patients présentant une pathologie hépatique chronique (à moins que d'autres étiologies ne soient évidentes) et chez les hommes développant un diabète vers le milieu de leur vie, en particulier s'ils ne sont pas obèses ou s'ils sont insulinorequérants.

Le diagnostic est suspecté lorsque la saturation de la transferrine est supérieure à 60 %, en association avec une élévation de la ferritine plasmatique (typiquement > 700 µg/l chez les patients symptomatiques, et parfois plus élevée). Il peut être confirmé par l'analyse génétique. La biopsie du foie est recommandée, particulièrement si le bilan biochimique hépatique est altéré (augmentation de l'activité des transaminases plasmatiques), afin de rechercher une éventuelle fibrose ou cirrhose. La biopsie permet aussi de faire la démonstration de l'accumulation parenchymateuse du fer ; dans les autres formes de surcharge, le fer en excès est présent de façon caractéristique dans les cellules de Kupffer (cellules réticulo-endothéliales).

Prise en charge et pronostic

La base du traitement de l'hémochromatose idiopathique consiste en des saignées répétées ; pour 500 ml de sang, 200–250 mg de fer sont soustraits de l'organisme.

Cas clinique 17.2

Un homme de 45 ans consulte pour perte de poids, lassitude et faiblesse générale. Sa peau est particulièrement bronzée, bien que ce soit l'hiver et qu'il n'ait pas voyagé dans d'autres pays. À l'examen clinique, on trouve une hépatosplénomégalie, une diminution de la pilosité et des testicules de petite taille. Au cours de l'entretien, il admet qu'il a perdu toute libido et qu'il est devenu impuissant.

Bilan

Urine		Positive pour le glucose
Glycémie (à jeun)		10 mmol/l
Sérum :	Fer	70 µmol/l
	Capacité de fixation du fer	67 µmol/l
	Ferritine	5000 µg/l
	Testostérone	9 nmol/l
	Hormone lutéinisante	2 U/l

Commentaires

Le pourcentage élevé de saturation de la transferrine et l'élévation massive de la concentration en ferritine sont caractéristiques d'une hémochromatose sévère. La pigmentation de la peau est toujours présente dans l'hémochromatose idiopathique, même si son développement est insidieux et si le patient peut ne pas le remarquer. Elle est la conséquence d'une augmentation des dépôts de mélanine (et d'hémosidérine dans les cas avancés). La surcharge en fer au niveau pancréatique entraîne la destruction des îlots de Langerhans et le diabète. Les dépôts parenchymateux hépatiques conduisent à la cirrhose, qui peut se compliquer par un processus tumoral ; la pathologie hépatique est souvent exacerbée par une consommation excessive d'alcool. Un hypogonadisme primaire ou secondaire peut s'installer ; dans ce cas, la concentration basse en hormone lutéinisante suggère que l'hypogonadisme est secondaire à une atteinte hypophysaire. Les articulations sont souvent touchées et les dépôts de fer au niveau myocardique peuvent provoquer des arythmies et l'insuffisance cardiaque.

Les familles de patients présentant une hémochromatose devraient être dépistées, afin de rechercher le caractère homozygote pour le gène déficitaire, de définir quels sont les sujets à risque et à qui administrer un traitement prophylactique. Le traitement des sujets homozygotes avant le développement de la maladie a permis de prévenir l'apparition d'une cirrhose et de réduire le risque (sinon considérable) de carcinome hépatocellulaire. Le dépistage repose jusqu'ici sur la mesure du coefficient de saturation de la transferrine mais les techniques de biologie moléculaire qui permettent de cibler les mutations incriminées sont amenées à se développer de plus en plus. Les sujets hétérozygotes présentent une augmentation de la ferritine plasmatique mais n'ont pas de risque de dommages tissulaires.

Il est souvent possible de pratiquer la saignée une fois par semaine sans rendre le patient anémique. Les valeurs du fer et de la ferritine plasmatiques sont utilisées pour suivre le traitement et, lorsque le fer en excès a été retiré, des saignées moins fréquentes (2 à 3 fois par mois) peuvent prévenir une nouvelle accumulation. Le diabète et l'insuffisance cardiaque sont traités par les thérapeutiques usuelles, et les déficits hormonaux par traitement substitutif. En l'absence de traitement, le pronostic est péjoratif, mais il est considérablement amélioré par les saignées. Il y a souvent une amélioration des fonctions cardiaque et hépatique, mais le diabète, l'hypogonadisme et les atteintes articulaires demeurent.

La déféroxamine, un agent chélateur du fer, est intéressante chez les patients polytransfusés dans le contexte d'anémie réfractaire, afin de prévenir le risque de surcharge en fer. La déféroxamine doit être administrée par voie intraveineuse : à moins que le traitement ne soit quotidien, la chélation du fer est moins efficace que la saignée.

Résumé

- Les **hémoprotéines** se composent d'une molécule d'hème (un noyau tétrapyrrole lié à un Fe^{2+}) associée à une protéine. Dans l'**hémoglobine**, la protéine correspond à deux paires de chaînes polypeptidiques identiques, avec quatre molécules d'hème ; celles-ci sont responsables de la liaison à l'oxygène. **L'hémoglobine contient les deux tiers du fer de l'organisme.** Le fer est indispensable à une hématopoïèse normale et le déficit martial est une cause importante d'anémie. On connaît plusieurs variants génétiques de l'hémoglobine, comme l'hémoglobine S, responsable de la **drépanocytose** ; certains variants n'ont pas d'incidence clinique, mais d'autres, comme HbS, peuvent provoquer des maladies graves. L'hémoglobine peut subir des modifications chimiques dans le sang, par exemple en se liant au monoxyde de carbone pour former la carboxyhémoglobine, qui est incapable de transporter l'oxygène.

- La synthèse du noyau tétrapyrrole de l'hème fait intervenir une voie métabolique complexe, à partir de la glycine et du succinyl CoA, en passant par des intermédiaires appelés porphyrinogènes. Des erreurs innées du métabolisme peuvent affecter chaque enzyme de cette voie de synthèse et sont appelées globalement **porphyries**. Ces pathologies sont classées en porphyries **aigués** (dont les manifestations sont d'abord neurologiques), par exemple la porphyrie aiguë intermittente, et en porphyries **chroniques** (dont les manifestations sont d'abord cutanées), comme la porphyrie cutanée hépatique. Les signes neurologiques sont causés par l'accumulation des précurseurs des porphyrines, tandis que l'accumulation des porphyrines elles-mêmes entraîne un phénomène de photosensibilité, jusqu'à produire de graves dommages cutanés.
- **Les porphyries sont aussi classées en porphyries hépatiques et érythropoïétiques**, selon le site principal de l'anomalie enzymatique. Si l'on excepte la porphyrie érythropoïétique congénitale et le déficit en ALA déshydratase, qui sont autosomiques récessifs, les porphyries se distinguent, parmi les erreurs innées du métabolisme, par un mode de transmission autosomique dominant. Bien que la porphyrie cutanée hépatique puisse être héréditaire, elle est souvent acquise comme lorsqu'elle survient après une consommation alcoolique excessive. Chaque porphyrie se traduit par un profil particulier des porphyrines et de leurs métabolites dans le sang, les urines et les selles, utilisé dans le diagnostic.
- **Le fer alimentaire est absorbé au niveau de l'intestin grêle proximal**, plus facilement sous forme Fe^{2+}. La quasi-totalité du fer plasmatique est liée à la transferrine. Un déficit en fer peut être dû à une insuffisance d'apport, à une malabsorption ou à des pertes excessives, et se traduit par une anémie hypochrome et microcytaire. La concentration plasmatique du fer est un mauvais reflet du statut martial de l'organisme ; la mesure de la **ferritine** plasmatique (la ferritine est en premier lieu une protéine de liaison intracellulaire) est le meilleur paramètre biochimique pour l'évaluation du statut martial.
- **Le fer libre est hautement toxique** et l'empoisonnement par le fer peut être fatal, particulièrement chez l'enfant.
- **Une surcharge chronique en fer intervient dans l'hémochromatose**, maladie génétiquement déterminée caractérisée par une absorption excessive du fer alimentaire, qui se dépose dans de nombreux tissus, comme le muscle cardiaque, les glandes endocrines et les cellules parenchymateuses du foie. Le tableau clinique de l'hémochromatose comporte une pigmentation cutanée, une cirrhose, une cardiomyopathie et une altération des fonctions endocrines. Le meilleur traitement consiste à pratiquer des saignées répétées, pour éliminer l'excès de fer. Dans l'**hémosidérose**, où le fer s'accumule également, par exemple à la suite de transfusions répétées dans le contexte d'une anémie réfractaire, le fer en excès se dépose dans les cellules réticulo-endothéliales et les dommages tissulaires sont moindres.

Chapitre 18

ASPECTS MÉTABOLIQUES DES PATHOLOGIES TUMORALES

INTRODUCTION

Les signes cliniques et les symptômes des patients atteints de cancer sont souvent directement reliés à la présence physique de la tumeur. Par exemple, la tumeur peut détruire un tissu normal essentiel, provoquer l'obstruction de canaux ou exercer une pression sur des nerfs. Les manifestations systémiques, incluant cachexie et fièvre, sont aussi fréquemment associées et sont en fait parfois les seuls témoins de la présence de la tumeur. Chez certains patients, le tableau clinique s'apparente à celui d'un syndrome endocrinien. Cela n'est pas surprenant en présence d'une tumeur du tissu endocrine, comme l'insulinome malin (déterminant des hypoglycémies) ou le carcinome surrénalien (déterminant un syndrome de Cushing), mais survient également souvent avec des tumeurs qui n'ont de toute évidence pas d'origine endocrinienne.

Dans de nombreux cas, ces syndromes sont provoqués par la sécrétion d'une hormone par la tumeur. On

qualifie cette sécrétion hormonale d'*ectopique*, dans la mesure où l'hormone n'est pas sécrétée à partir de son site habituel, alors qu'une sécrétion hormonale *eutopique* désigne la sécrétion par une glande endocrine. Toutefois, il semble probable que, dans de nombreux cas, ces tumeurs soient issues de cellules capables physiologiquement de sécrétion hormonale, mais présentes seulement en très petites quantités dans le tissu non tumoral. Le terme « sécrétion aberrante » plutôt que « sécrétion ectopique » serait donc peut-être plus approprié pour décrire ce phénomène. Les tumeurs peuvent être associées à d'autres manifestations systémiques, comme un syndrome cérébelleux, une arthropathie, etc. Le terme « syndromes paranéoplasiques » englobe toutes les manifestations systémiques de cancer qui ne sont pas directement reliées à la présence physique de la tumeur primaire, qu'elles soient ou non dues à une hormone.

Ce chapitre aborde les syndromes paranéoplasiques endocriniens, certaines pathologies endocriniennes familiales et aussi les marqueurs tumoraux, substances dont la présence reflète celle de la tumeur, et dont le dosage peut contribuer au diagnostic ou au suivi des pathologies tumorales.

SYNDROMES ENDOCRINIENS PARANÉOPLASIQUES

Origines et classification

Ces syndromes sont dus à la sécrétion d'hormones peptidiques ou d'autres facteurs humoraux, qui sont codés par des gènes et traduits à partir de l'ARNm. Toutes les cellules somatiques contiennent un jeu complet de gènes, et une sécrétion hormonale aberrante peut être expliquée soit par l'expression nouvelle d'un gène normalement exprimé dans les cellules d'où la tumeur est issue, soit par la réexpression d'un gène exprimé au cours du développement dans une cellule souche dont les cellules tumorales dérivent. Le fait que ces syndromes aient tendance à être associés à certaines tumeurs en particulier, notamment le carcinome bronchique à petites cellules, et que certaines tumeurs donnent lieu essentiellement à un seul type de syndrome est en faveur de la seconde explication.

Le carcinome bronchique à petites cellules est un exemple de tumeur développée à partir du système APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*). Ce terme était autrefois utilisé pour décrire les tumeurs d'origine neuro-ectodermique, partageant des caractéristiques communes de captation et de décarboxylation de précurseurs d'amines. En fait, les produits principaux de la plupart de ces tumeurs sont des peptides de faibles poids moléculaires (le plus souvent des hormones). Toutefois, les syndromes endocriniens paranéoplasiques surviennent aussi en association avec des tumeurs non issues des cellules APUD et, hormis leur capacité de sécréter des hormones, il n'y a pas de propriété différentielle commune à toutes les tumeurs non endocriniennes associées à ce type de syndrome.

La sécrétion d'hormones par les tumeurs ne provoque pas toujours de syndrome endocrinien. Cela peut s'expliquer par une sécrétion insuffisante pour déterminer une augmentation persistante de la concentration plasmatique (en particulier lorsque la sécrétion normale de l'hormone est abolie), ou par la nature même du principal produit de sécrétion, qui peut être un précurseur inactif de l'hormone.

Certaines tumeurs associées à une sécrétion hormonale aberrante sont indiquées sur la figure 18.1. Les syndromes endocriniens paranéoplasiques les plus fréquents

Quelques tumeurs non endocriniennes associées à une sécrétion hormonale ectopique		
Tumeurs	**Hormones**	**Syndromes**
Carcinome bronchique à petites cellules	ACTH (et précurseurs)	Syndrome de Cushing
	Vasopressine	Hyponatrémie de dilution
	hCG	Gynécomastie
Carcinome bronchique squameux	PTHrP	Hypercalcémie
Carcinome mammaire	Calcitonine	Aucun
Tumeurs carcinoïdes*	ACTH	Syndrome de Cushing
	Vasopressine	Hyponatrémie de dilution
Adénocarcinome rénal	PTHrP	Hypercalcémie
Tumeurs mésenchymateuses	Facteurs de croissance apparentés à l'insuline	Hypoglycémie

Figure 18.1 Tumeurs non endocriniennes fréquemment associées à une sécrétion hormonale aberrante. Les adénocarcinomes rénaux sécrètent aussi de l'érythropoïétine, ce qui entraîne une polyglobulie, mais il ne s'agit pas d'une sécrétion ectopique dans la mesure où cette hormone est un produit normal du rein. hCG : hormone chorionique gonadotrope ; PTHrP : peptide apparenté à la PTH.
* Les tumeurs carcinoïdes sécrètent aussi des amines vasoactives (voir p. 308).

sont l'hyponatrémie de dilution, l'hypercalcémie et le syndrome de Cushing. On pense qu'une sécrétion de calcitonine est aussi assez commune, bien que cliniquement silencieuse.

Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing est l'affection qui résulte d'une exposition des tissus à des concentrations supraphysiologiques de glucocorticoïdes. Il est abordé en détail au chapitre 8.

Une sécrétion ectopique d'ACTH par des tumeurs non endocriniennes est fréquente. Cet élément a été retrouvé chez 50 % des patients atteints de carcinome bronchique à petites cellules, bien qu'une sécrétion massive, donnant lieu à un tableau clinique typique, comme dans le cas clinique 18.1, soit inhabituelle. L'ACTH est produite par modification post-traductionnelle d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC), et ce précurseur ou bien d'autres produits du gène de la POMC (voir p. 120) peuvent être sécrétés dans certains cas.

Dans les carcinomes bronchiques, le pronostic est généralement très réservé, sauf si l'ablation chirurgicale de la tumeur est envisageable. Comme nous l'avons vu page 147, le traitement médical peut donner lieu à une amélioration sur le plan symptomatique.

Sécrétion ectopique d'hormone antidiurétique (ADH)

Un exemple de ce syndrome est présenté dans le cas clinique 2.3. La sécrétion d'ADH (vasopressine) par la tumeur est non régulée et donc généralement plus importante que ne l'exigent les besoins normaux de l'organisme, ce qui entraîne une rétention d'eau avec hyponatrémie de dilution. Lorsque celle-ci est modérée et se développe lentement, elle est souvent asymptomatique ; cependant, l'hyponatrémie sévère est associée à une intoxication par l'eau, qui peut être fatale. Les symptômes (somnolence, confusion, crise épileptique et coma) peuvent mimer ceux des métastases cérébrales. La sécrétion ectopique d'ADH est le plus souvent associée au carcinome bronchique à petites cellules, mais d'autres tumeurs peuvent en être responsables (par exemple les

Cas clinique 18.1

Un magasinier à la retraite consulte pour une faiblesse musculaire et des douleurs dorsales. Il a perdu 5 kg au cours des deux derniers mois et rapporte une diurèse plus importante que d'ordinaire. Il fume 25 à 30 cigarettes par jour depuis de nombreuses années mais a joui jusque-là d'une santé relativement satisfaisante. À l'examen, en plus de la faiblesse et de la perte de poids, on découvre une glycosurie et une hypertension, mais le reste est globalement normal, sans signe physique particulier.

Bilan

Sérum :	Sodium	144 mmol/l
	Potassium	2,2 mmol/l
	Bicarbonate	39 mmol/l
Sang :	Glucose	10,2 mmol/l
Plasma (à 9 h) :		
	Cortisol	1520 nmol/l
	ACTH	460 ng/l (valeur de référence < 80 ng/l)

Test de suppression par la dexaméthasone à dose forte : à 9 h, cortisol plasmatique après 2 mg de dexaméthasone, 4 fois par jour pendant 2 jours 1500 nmol/l

À la radiographie pulmonaire, on trouve une masse discrète dans la partie inférieure gauche.

Commentaires

Les concentrations plasmatiques très élevées de cortisol et d'ACTH sont caractéristiques d'une sécrétion ectopique d'ACTH. Les concentrations plasmatiques d'ACTH sont généralement beaucoup plus élevées que celles observées dans la maladie de Cushing, sauf en présence d'une tumeur carcinoïde ou thymique. Comme cette sécrétion d'ACTH n'est pas soumise à un rétrocontrôle négatif, l'hypercortisolémie n'est pas supprimée par la dexaméthasone.

Avec une sécrétion ectopique d'ACTH, la présentation clinique est dominée de façon caractéristique par les conséquences métaboliques de l'hypersécrétion de cortisol, comme dans ce cas. Il y a une hypokaliémie avec alcalose, qui accroît la faiblesse physique due à la myopathie induite par les stéroïdes, une intolérance au glucose, parfois suffisante pour entraîner un diabète franc, et une hypertension. L'ostéoporose prédispose aux fractures des vertèbres et l'existence de localisations tumorales secondaires peut déterminer des douleurs dorsales. Les manifestations cliniques somatiques du syndrome de Cushing sont souvent absentes, ce qui reflète la progression très rapide de l'affection dans de nombreux cas. Les tumeurs carcinoïdes et thymiques sécrétant de l'ACTH sont exceptionnelles ; le syndrome clinique ressemble alors fortement à une maladie de Cushing, à un tel point que la sécrétion d'ACTH, et donc celle du cortisol peuvent être supprimées par la dexaméthasone.

tumeurs carcinoïdes et les adénocarcinomes du pancréas). Un syndrome comparable résulte d'une sécrétion inappropriée d'ADH, que l'on rencontre dans de nombreuses pathologies non tumorales (voir p. 25).

Hypercalcémie associée aux tumeurs

L'hypercalcémie est fréquente dans les pathologies tumorales. En présence de métastases osseuses, la dissolution du calcium de l'os par les métastases elles-mêmes peut contribuer à l'hypercalcémie. Toutefois, il y a en général une corrélation faible entre l'étendue de l'envahissement métastatique osseux et la sévérité de toute hypercalcémie ; de plus, une hypercalcémie peut survenir en l'absence de métastase détectable. Bien que l'hypercalcémie puisse affecter négativement la fonction rénale et diminuer l'excrétion du calcium, elle devrait abolir la sécrétion d'hormone parathyroïdienne par les glandes parathyroïdes. Cela devrait entraîner une diminution de la réabsorption rénale tubulaire du calcium, et permettre l'excrétion du calcium mobilisé à partir du pool osseux. Ces éléments vont fortement dans le sens de l'implication de facteurs humoraux dans le développement de l'hypercalcémie associée aux tumeurs. Un peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP) en est le plus souvent responsable.

L'hypercalcémie est fréquente dans les hémopathies malignes, en particulier le myélome, et elle est due à la libération de cytokines activant les ostéoclastes (par exemple interleukine 1, facteur nécrosant des tumeurs [TNF-β]) par les tumeurs. Les ostéoclastes peuvent aussi être activés par les prostaglandines produites par les métastases osseuses, par exemple celles du carcinome mammaire.

Hypoglycémie associée aux tumeurs

Cette situation est abordée en détail au chapitre 11. Elle est rarement due à une sécrétion ectopique d'insuline par des tumeurs autres que β-pancréatiques. L'hypoglycémie associée aux tumeurs se rencontre le plus souvent dans les tumeurs mésenchymateuses volumineuses et elle est probablement due à la sécrétion de facteurs de croissance apparentés à l'insuline (somatomédines) par ces tumeurs.

Autres syndromes endocriniens paranéoplasiques

Une gynécomastie peut survenir chez les patients atteints de carcinomes bronchiques, en relation avec une sécrétion d'hormone chorionique gonadotrope (hCG). Une puberté précoce peut se développer chez les garçons atteints de tumeurs hépatiques sécrétant de l'hCG, mais cette situation est très rare. La sécrétion d'érythropoïétine est responsable de la polyglobulie qui peut survenir en association avec un myofibrome utérin ou le rare

Cas clinique 18.2

Un homme âgé consulte pour des douleurs rénales et une augmentation de la soif. L'analyse urinaire révèle une hématurie mais pas de glycosurie.

Bilan

Sérum :	Calcium	3,2 mmol/l
	Phosphate	0,7 mmol/l
	Phosphatase alacaline	80 U/l
	PTH	inférieure à la limite de détection de la technique

L'urographie intraveineuse montre une hypertrophie du rein gauche avec une distorsion du système caliciel.

L'artériographie met en évidence une circulation anormale dans le rein gauche, fortement suggestive de tumeur.

L'imagerie du squelette et la scintigraphie osseuse ne montrent pas d'envahissement métastatique, et la radiographie pulmonaire est normale.

À l'opération, la tumeur est repérée dans la partie supérieure du rein gauche. Le patient subit une néphrectomie et se rétablit de façon satisfaisante. Après l'opération, sa calcémie diminue et revient ensuite dans l'intervalle de référence.

Commentaires

L'association d'une hypercalcémie et d'une hypophosphatémie est compatible avec une hypersécrétion de PTH, même si la concentration en phosphate est parfois normale ou même augmentée en cas d'altération de la fonction rénale. L'absence de détection de la PTH circulante suggère une suppression de la sécrétion des glandes parathyroïdes, comme on peut s'y attendre lorsque l'hypercalcémie n'est pas liée à la sécrétion de PTH. La sécrétion ectopique vraie de PTH est très rare. Dans la plupart des cas de malignité, l'hypercalcémie est due à la sécrétion d'un peptide apparenté à la PTH (PTHrP) par les tumeurs. Ce composé, qui présente une certaine homologie avec la PTH au niveau de l'extrémité aminoterminale, se lie aux récepteurs de la PTH et détermine les mêmes effets physiologiques, mais n'est pas pris en compte par la plupart des méthodes de dosage de la PTH.

hémangioblastome du cervelet. Une sécrétion d'érythropoïétine par les adénocarcinomes du rein peut déterminer une polyglobulie, mais il ne s'agit pas d'une sécrétion ectopique, puisque les reins sont la source normale de cette hormone.

Les syndromes paranéoplasiques sont fréquents, mais il faut bien souligner qu'un syndrome endocrinien chez un patient présentant une pathologie tumorale peut être dû à une maladie endocrinienne coexistante et pas nécessairement à la sécrétion de l'hormone en question ou d'un autre facteur par la tumeur.

AUTRES COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES DES PATHOLOGIES TUMORALES

Les complications métaboliques survenant chez un patient atteint d'un cancer ne sont pas toujours dues à une sécrétion hormonale aberrante. Elles peuvent être la conséquence d'un effet quelconque de la tumeur, ou du traitement lui-même.

L'insuffisance rénale peut survenir pour de multiples raisons. Celles-ci incluent l'obstruction du tractus urinaire, l'hypercalcémie, l'infiltration directe des reins (par exemple par un lymphome), la protéinurie de Bence Jones (dans le myélome), les antibiotiques, les agents cytotoxiques et le syndrome de lyse tumorale. Celui-ci résulte de la nécrose massive des cellules tumorales au cours du traitement des tumeurs par les agents cytotoxiques. Ses manifestations sont l'hyperkaliémie, l'hyperuricémie, l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie. Il survient plus particulièrement dans le cas des tumeurs volumineuses chimiosensibles, comme dans certains lymphomes et leucémies, et peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les mesures préventives comprennent le maintien d'une hydratation adéquate, la prescription d'allopurinol pour inhiber la synthèse de l'acide urique et un suivi attentif de l'équilibre hydro-électrolytique.

L'hypomagnésémie (souvent accompagnée d'hypokaliémie) est une complication particulière du traitement par cisplatine, un agent cytotoxique. Une perte rénale massive de potassium peut survenir chez les patients nécessitant un traitement par amphotéricine pour des infections fongiques, qui sont parfois la conséquence des effets immunosuppresseurs de certaines tumeurs ou de certains médicaments cytotoxiques.

CACHEXIE CANCÉREUSE

La cachexie, un syndrome de faiblesse et d'épuisement généralisés, est un signe fréquent de parhologie tumorale. Ses caractéristiques sont résumées sur la figure 18.2. Ses causes sont mal déterminées. Une prise alimentaire insuffisante, due à l'obstruction mécanique du tractus digestif ou à l'anorexie souvent associée aux cancers, peut en être partiellement responsable, en plus d'une perte protéique à partir d'une ulcération muqueuse ou due à une perte sanguine.

La tumeur elle-même a besoin d'azote et d'énergie pour sa croissance, et cet apport est réalisé à partir des stocks de l'organisme si les entrées sont insuffisantes. Une infection associée ou des produits de la tumeur peuvent déterminer un état pyrétique, et augmenter ainsi les besoins énergétiques.

Le métabolisme de nombreuses tumeurs est essentiellement de nature anaérobie : du lactate est produit et reconverti en glucose dans le foie ou le rein. Cela représente une perte énergétique, dans la mesure où la glycolyse entraîne la formation nette de seulement deux molécules d'ATP par molécule de glucose, alors que la néoglucogenèse, le processus inverse, en consomme six.

La cachexie se rencontre aussi bien chez les patients présentant des tumeurs volumineuses ou étendues que de petite taille. En fait, il peut s'agir de la manifestation inaugurale. Dans de nombreux cas, la production de cytokines (en particulier le TNF-α, connu aussi sous le nom de cachectine) peut en être en partie responsable. Le TNF-α est un produit normal des macrophages et peut être libéré par des macrophages activés au sein du tissu tumoral ou potentiellement par les cellules tumorales elles-mêmes. Entre autres effets, le TNF-α augmente le métabolisme de base.

Dans la majorité des cas, la physiopathologie de la cachexie cancéreuse est probablement multifactorielle ; les facteurs favorisants sont mentionnés sur la figure 18.2. La prise en charge est difficile. Un soutien nutritionnel peut être bénéfique, mais le problème est rarement

Cachexie cancéreuse

Caractéristiques	Facteurs pathogéniques
Anorexie et satiété précoce	Anorexie, occlusion, entraînant une diminution de la prise alimentaire
Perte de poids	Perte protéique (par exemple à partir de muqueuses ulcérées)
Faiblesse musculaire	Malabsorption
Anémie non spécifique	Infections
Fièvre	Consommation de nutriments par la tumeur
	Métabolisme anormal de la tumeur
	Sécrétion de cachectine, qui augmente le métabolisme de base
	Chimiothérapie

Figure 18.2 Caractéristiques et physiopathologie de la cachexie cancéreuse.

complètement réversible, sauf si la tumeur sous-jacente peut être traitée avec succès.

TUMEURS CARCINOÏDES

Les tumeurs carcinoïdes sont issues des cellules entérochromaffines de l'intestin, appartenant au système APUD ; 90 % de ces tumeurs siègent au niveau de l'appendice et de la région iléocæcale, mais peuvent aussi s'implanter n'importe où dans la sphère digestive, la vésicule biliaire, les canaux biliaires et pancréatiques, et dans les bronches. Elles sont à faible degré de malignité ; alors que l'envahissement local est fréquent, les métastases à distance sont rares.

Le syndrome carcinoïde résulte de la libération par la tumeur d'amines vasoactives, comme la sérotonine, et de peptides dans la circulation. On le rencontre presque exclusivement avec les tumeurs bronchiques, qui libèrent leurs produits directement dans la circulation systémique, ou lorsqu'une tumeur digestive a métastasé au niveau du foie. Comme la plus grande part du tube digestif est drainée par la circulation portale, les produits sécrétés par les tumeurs digestives passent dans le foie, où ils sont inactivés. Toutefois, les produits de sécrétion des métastases hépatiques atteignent la circulation systémique par les veines hépatiques.

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est synthétisée à partir du tryptophane (figure 18.3). Chez les patients présentant un syndrome carcinoïde, 50 % du tryptophane alimentaire (au lieu du 1 % habituel) peuvent être métabolisés par cette voie, déviant le tryptophane de la synthèse des protéines et de l'acide nicotinique. (Des lésions cutanées, similaires à celles de la pellagre, dues au déficit en acide nicotinique, sont une manifestation potentielle d'un syndrome carcinoïde.) L'amine principale sécrétée par les tumeurs carcinoïdes intestinales (origine embryologique au niveau du tube digestif primitif : intestin moyen) est la 5-hydroxytryptamine. Les tumeurs carcinoïdes bronchiques (origine embryologique : intestin antérieur) ont tendance à produire du 5-hydroxytryptophane car elles sont souvent dépourvues d'activité décarboxylase. Toutes les tumeurs carcinoïdes peuvent aussi produire de l'histamine et des kinines, qui jouent un rôle important dans la symptomatologie du syndrome correspondant. De plus, on met souvent en évidence la sécrétion d'hormones peptidiques (par exemple l'ACTH) qui peut aussi contribuer à l'expression clinique.

Prise en charge

Les tumeurs carcinoïdes sont difficiles à prendre en charge. Après le développement des métastases, l'ablation chirurgicale n'est généralement pas possible, même si une résection partielle peut être tentée à titre palliatif, car la croissance tumorale est généralement lente. Une amélioration symptomatique peut être obtenue par de simples agents antidiarrhéiques (phosphate de codéine ou lopéramide), mais le traitement médical le plus efficace est celui par octréotide, un analogue de la somatostatine ; celui-ci entraîne une amélioration significative et même parfois une régression de la tumeur. On a aussi utilisé l'interféron avec succès. Les métastases hépatiques peuvent être éliminées par embolisation artérielle hépatique.

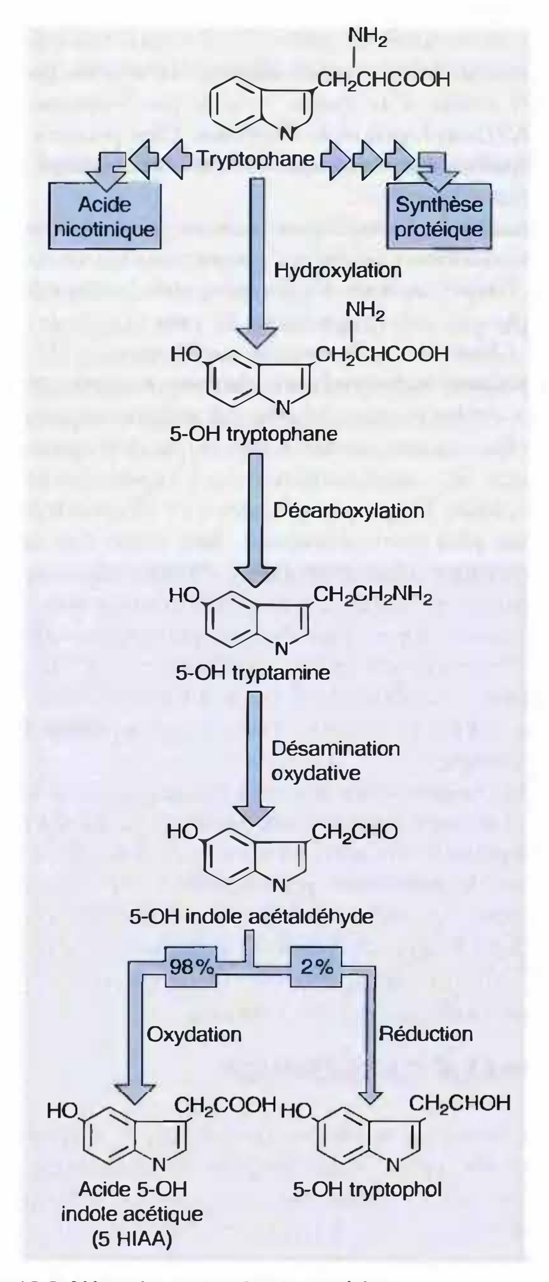


Figure 18.3 Métabolisme des 5-hydroxyindoles.

Cas clinique 18.3

Une femme âgée de 50 ans consulte pour des problèmes de rougeurs épisodiques de la face et d'étourdissement, parfois accompagnés d'une respiration sifflante. Ces crises surviennent à tout moment, mais plus volontiers lors des repas.

Bilan

Excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxyindole acétique 270 μmol/24 h (intervalle de référence 10–50 μmol/24 h)

La scintigraphie hépatique est en faveur de multiples dépôts tumoraux.

L'artériographie hépatique montre une importante distorsion vasculaire, de toute évidence d'origine tumorale, mais la tumeur primitive ne peut pas être localisée.

Commentaires

Les accès de rougeur de la face sont le signe clinique le plus fréquent du syndrome carcinoïde, et peuvent être provoqués par la prise alimentaire, la prise d'alcool ou des facteurs émotionnels. Ils peuvent devenir continus et s'étendre aux autres parties du corps. La vasodilatation entraîne une hypotension transitoire et les patients peuvent se plaindre d'étourdissement. Les autres manifestations cliniques sont résumées sur la figure 18.4 et comprennent une sensation de ballonnement, des diarrhées, un bronchospasme avec sifflement. Des lésions valvulaires droites, notamment une sténose pulmonaire, peuvent conduire à l'insuffisance cardiaque.

Le diagnostic est confirmé par l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxyindole acétique. L'élévation est au moins 2 fois supérieure à la valeur haute de l'intervalle de référence, et parfois au-delà. Les aliments contenant de la sérotonine (bananes, noix et divers autres fruits) et les principes actifs comme la réserpine, qui stimulent la libération endogène de sérotonine, sont à éviter pendant la période de recueil des urines.

NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES MULTIPLES

Les syndromes de néoplasies endocriniennes multiples (NEM) sont des affections familiales à transmission autosomique dominante, dans lesquelles des tumeurs (bénignes ou malignes) ou des hyperplasies se développent au niveau de deux glandes endocrines ou plus. Ils sont rares, mais il est important de savoir que certaines endocrinopathies peuvent s'accompagner de l'un de ces syndromes. Les glandes affectées sont mentionnées à la figure 18.5. Bien que ces syndromes soient génétiques, les traits principaux peuvent varier chez les différents membres d'une même famille ; ainsi, une personne peut avoir un ulcère gastrique récurrent, dû à un gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison), alors qu'un frère ou une sœur

Signes cliniques du syndrome carcinoïde
Gastro-intestinaux
Ballonnement, hyperpéristaltisme et borborygmes
Diarrhées
Nausées et vomissements
Douleurs coliques
Cardiovasculaires
Bouffées de chaleur avec rougeur
Sténose pulmonaire (peut conduire à une insuffisance cardiaque droite et parfois à une sténose mitrale)
Respiratoires
Bronchospasme
Différents types de respiration
Autres
Pellagre
Manifestations de sécrétion d'autres hormones

Figure 18.4 Signes cliniques du syndrome carcinoïde.

Glandes impliquées dans les néoplasies endocriniennes multiples
NEM type 1*
Parathyroïdes
Îlots de Langerhans
Hypophyse antérieure
NEM type 2a
Thyroïde (cancer médullaire)
Médullosurrénale (phéochromocytome)
Parathyroïdes
NEM type 2b
Thyroïde (cancer médullaire)
Médullosurrénale (phéochromocytome)
Parathyroïdes (rarement)
Anomalies somatiques diverses :
Syndrome de Marfan
Neuromatose muqueuse
Pigmentation

Figure 18.5 Glandes impliquées dans les néoplasies endocriniennes multiples (NEM).
* D'autres tumeurs, par exemple de la corticosurrénale et de la thyroïde, sont parfois présentes, mais moins fréquemment que celles énumérées.

présentera des calculs urinaires en relation avec une hyperparathyroïdie.

MARQUEURS TUMORAUX

Les marqueurs tumoraux sont des composés qui reflètent la présence ou la progression d'une tumeur. Ils comprennent différentes molécules, incluant des enzymes, d'autres protéines ou des peptides de plus faible poids moléculaire, sécrétées dans les différents liquides de l'organisme par les tumeurs, et des antigènes exprimés au niveau des surfaces cellulaires. Les laboratoires de biochimie clinique sont généralement impliqués dans le dosage des marqueurs tumoraux entrant dans la première catégorie.

Le marqueur tumoral sécrété idéal pourrait être appliqué :

- au dépistage ;
- au diagnostic ;
- au pronostic ;
- au suivi thérapeutique ;
- à la surveillance des récidives.

Bien que certains marqueurs soient fiables dans plusieurs de ces indications, il n'y en a probablement qu'un (l'hormone chorionique gonadotrope, marqueur du choriocarcinome) qui les cumule toutes. Le développement des techniques utilisant des anticorps monoclonaux a conduit ces dernières années à la découverte et à l'évaluation de nombreux nouveaux marqueurs mais, globalement, le nombre de marqueurs utilisables en pratique clinique demeure faible.

α-fœtoprotéine

L'α-fœtoprotéine est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 67 kDa. Elle est synthétisée par la membrane vitelline, puis par le foie et l'intestin du fœtus. Chez le fœtus, c'est une protéine plasmatique majeure ; chez l'adulte, la concentration normale est inférieure à 10 μg/l. On retrouve une augmentation des concentrations plasmatiques de l'α-fœtoprotéine au cours de la grossesse normale. Son utilisation dans le diagnostic des défauts de fermeture du tube neural est abordée au chapitre 16.

L'α-fœtoprotéine est un marqueur validé des carcinomes hépatocellulaires (CHC) et des tératomes testiculaires. Globalement, le cancer primitif du foie est peu fréquent et, de ce fait, un dépistage général de cette affection ne serait pas justifié. Toutefois, certaines catégories de patients – notamment ceux atteints de cirrhose, d'hépatite B chronique ou d'hémochromatose – présentent un risque particulièrement élevé de cancer du foie, et un dépistage sélectif (par exemple tous les 6 mois) fondé sur le dosage de l'α-fœtoprotéine peut être intéressant. Les concentrations d'α-fœtoprotéine sont élevées chez la majorité des patients présentant une cirrhose et un CHC, mais seulement environ chez la moitié de ceux présentant une tumeur en l'absence de cirrhose. Une concentration supérieure à 500 μg/l chez un patient cirrhotique fournit presque un diagnostic de CHC. La mise en évidence de concentrations dans l'intervalle 50–500 μg/l nécessite des investigations complémentaires. En tant que marqueur tumoral et dans ce contexte, l'α-fœtoprotéine manque de spécificité : des concentrations jusqu'à 100 μg/l peuvent se rencontrer dans les cas de cirrhose, en l'absence de processus tumoral. L'α-fœtoprotéine ne semble pas avoir de valeur pronostique. Cependant, dans le cancer du foie confirmé sur le plan histologique, les dosages répétés d'α-fœtoprotéine ont une valeur considérable dans le suivi de la réponse au traitement. La régénération hépatique normale qui survient après résection partielle peut entraîner une augmentation de la concentration de l'α-fœtoprotéine, mais seulement de façon transitoire.

Cas clinique 18.4

Un garçon âgé de 2 ans est amené en consultation pour un problème de gonflement abdominal progressif. À l'examen, on trouve une hépatomégalie importante. Les explorations échographiques et radiologiques suggèrent la présence d'une tumeur, et l'analyse histologique d'un fragment tissulaire obtenu par biopsie transcutanée est en faveur d'un hépatoblastome.

Bilan

α-fœtoprotéine sérique	42 000 μg/l

Une hépatectomie partielle est réalisée, mais l'exérèse complète de la tumeur est impossible en raison de son étendue. L'enfant est alors placé sous chimiothérapie.

Commentaires

Un taux aussi élevé d'α-fœtoprotéine chez un enfant de cet âge suggère immédiatement un diagnostic d'hépatoblastome (même si les enfants présentent physiologiquement des concentrations plus importantes que celles de l'adulte, en particulier pendant le premier mois de la vie). Les variations de l'α-fœtoprotéine sérique sont montrées sur la figure 18.6. L'hépatectomie partielle entraîne une diminution temporaire de l'α-fœtoprotéine, mais la croissance continue de la tumeur détermine une réascension. La chimiothérapie entraîne une diminution significative des concentrations d'α-fœtoprotéine, ce qui signe une rémission clinique.

Chez les patients atteints de tératome testiculaire, les dosages d'α-fœtoprotéine ont une valeur pronostique, et contribuent à l'instauration et au suivi de la thérapeutique. Une concentration très élevée indique une charge tumorale importante et un pronostic faible (taux de mortalité supérieur à 40 % si la concentration de l'α-fœtoprotéine est supérieure à 1,26 mg/l). Un retour rapide à la normalité après orchidectomie signifie que l'affection était limitée aux testicules. Une rémission est obtenue chez 80 % des patients présentant un tératome métastatique des testicules, en combinant chirurgie et chimiothérapie.

L'efficacité du traitement peut être évaluée par la diminution des concentrations plasmatiques de l'α-fœtoprotéine, qui reflète la diminution de la masse tumorale. Dès qu'un patient est en rémission, des dosages répétés sont essentiels ; une augmentation de la concentration est due à une récidive de la tumeur et indique la nécessité d'une cure supplémentaire ou d'une modification du protocole de chimiothérapie. Il faut bien noter que des concentrations plasmatiques d'α-fœtoprotéine situées dans l'intervalle de « normalité » sont compatibles avec la présence d'une tumeur ; une élévation de concentration, même au sein de l'intervalle de référence, devrait faire suspecter une récidive. D'un autre côté, les tumeurs peuvent perdre leurs capacités de sécrétion de l'α-fœtoprotéine, de sorte qu'une évaluation clinique minutieuse reste un élément essentiel du suivi des patients.

Les tératomes représentent environ 32 % de l'ensemble des tumeurs testiculaires. Les plus fréquentes sont les séminomes (40 %) mais ils sécrètent rarement l'α-fœtoprotéine ou la β-hCG, un autre marqueur des tératomes (voir plus loin).

Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

Ce marqueur tumoral est présent à concentrations élevées dans le plasma de 60 % des patients atteints de cancer colorectal, plus fréquemment dans les stades avancés (80–100 % si des métastases hépatiques sont présentes) que dans les tumeurs confinées au côlon. Cependant, on trouve aussi des concentrations élevées dans un grand nombre d'affections non tumorales, incluant diverses pathologies hépatiques, les pancréatites et les pathologies digestives inflammatoires, ainsi que chez les gros fumeurs.

L'ACE n'est ni suffisamment spécifique ni suffisamment sensible pour être utilisé dans le dépistage du carcinome colorectal. Les concentrations plasmatiques d'ACE sont faiblement corrélées avec la masse tumorale,

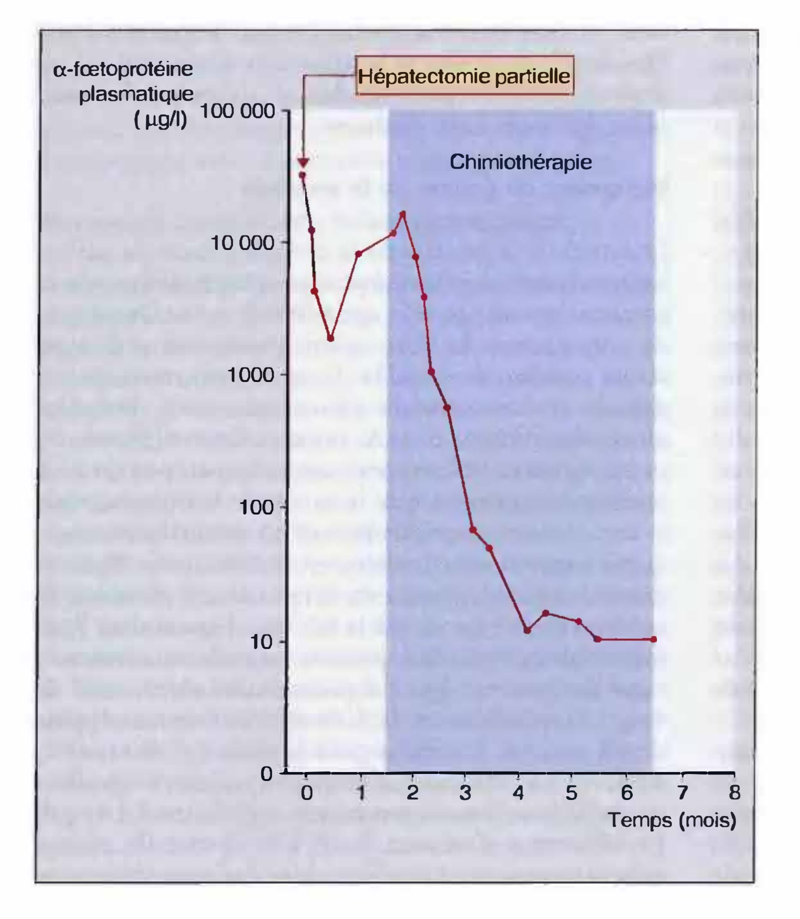


Figure 18.6 Cinétique des concentrations d'αfœtoprotéine chez un patient atteint d'hépatoblastome.

ce qui limite l'intérêt des dosages dans le suivi thérapeutique. Après résection chirurgicale de la tumeur, la concentration plasmatique d'ACE doit chuter. Cependant, alors qu'une élévation significative suggère une récidive, celle-ci n'est pas toujours accompagnée de cette élévation et, même lorsque c'est le cas, l'incidence clinique peut être très limitée car un traitement supplémentaire n'est pas toujours possible.

Paraprotéines – Immunoglobulines monoclonales

Les paraprotéines (voir p. 233) sont détectables dans le sérum ou l'urine de 98–99 % des patients atteints de myélome. Leur détection est non seulement un élément important du diagnostic, mais leurs concentrations sont aussi bien corrélées avec la masse tumorale, de sorte qu'une diminution de moitié est un bon indicateur de l'efficacité du traitement.

Hormone chorionique gonadotrope (hCG)

L'hCG est une hormone produite par le placenta normal, et qui atteint un maximum de concentration plasmatique vers la 8e semaine de grossesse. L'hCG est constituée de deux sous-unités, α et β ; la sous-unité α est identique à celle de l'hormone lutéinisante (LH), de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone thyréostimulante (TSH) ; la sous-unité β, en revanche, est spécifique de l'hCG et c'est donc elle que l'on mesure dans les dosages correspondants. La mise en évidence d'hCG dans le plasma, à un tout autre moment, indique la présence de tissu trophoblastique anormal ou d'une tumeur sécrétant l'hormone de façon ectopique.

La β-hCG est un marqueur tumoral presque idéal dans les cas de choriocarcinome, prolifération maligne de villosités choriales susceptible de se développer à partir d'une môle hydatiforme, qui est elle-même une prolifération potentiellement maligne de ce tissu, survenant environ dans 1 cas de grossesse sur 2 000. La môle hydatiforme est traitée par curetage de l'utérus, mais la patiente présente un risque de développement d'un choriocarcinome si l'opération est incomplète. La β-hCG est un marqueur tumoral extrêmement sensible ; des tumeurs d'un poids de 1 mg (correspondant à 10^5 cellules) sont décelables. Toutes les patientes ayant eu des môles hydatiformes doivent être suivies par des dosages plasmatiques réguliers de β-hCG. Dans le cas où une tumeur se développerait, ce marqueur peut être utilisé comme témoin de la réponse au traitement et, en cas de succès thérapeutique, dans le suivi à long terme.

L'hCG est aussi sécrétée par environ 50 % des tératomes testiculaires et devrait être dosée parallèlement à l'α-fœtoprotéine dans le suivi des patients après traitement. Comme les concentrations de LH s'élèvent après orchidectomie, il est important d'utiliser une méthode de dosage spécifique de la chaîne β de l'hCG, afin d'éviter une réaction croisée qui entraînerait une fausse augmentation de l'hCG totale.

Autres marqueurs tumoraux de nature hormonale

Les hormones sécrétées de façon eutopique ou ectopique peuvent souvent servir de marqueurs tumoraux. Le dosage, par exemple, des catécholamines dans les phéochromocytomes ou des métabolites de la sérotonine dans le diagnostic du syndrome carcinoïde est abordé par ailleurs (p. 151, 309). La calcitonine est un marqueur de valeur, particulièrement dans les cas de cancer médullaire de la thyroïde (sécrétion eutopique) et parfois dans le cancer du sein (sécrétion ectopique). Le cancer médullaire de la thyroïde est très souvent familial et peut faire partie d'un syndrome pluriglandulaire. Les dosages de calcitonine peuvent être utilisés pour dépister la tumeur dans les familles de patients affectés. Même si les concentrations plasmatiques basales de calcitonine sont normales, une élévation excessive après stimulation, par exemple par l'alcool, par une injection intraveineuse de pentagastrine ou de calcium, est caractéristique des patients présentant un cancer médullaire.

Les marqueurs hormonaux ectopiques des autres tumeurs, par exemple les carcinomes bronchiques, présentent peu d'intérêt dans la prise en charge des patients. Leur présence non systématique ne permet pas de les utiliser dans le dépistage, et la réponse au traitement est, en général, si faible que leur dosage n'apporte de toute façon rien de plus au clinicien.

Marqueurs du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de pathologie tumorale chez l'homme. L'antigène spécifique de la prostate (*prostate specific agent* [PSA]) est un marqueur de cette tumeur. Le PSA est une glycoprotéine de type sérine protéase de 33 kDa. Il est normalement sécrété dans le système canalaire prostatique, mais de faibles quantités diffusent dans le plasma. Cette diffusion et, par conséquent, les concentrations plasmatiques du PSA tendent à augmenter dans le cancer de la prostate, mais la sensibilité et la spécificité du PSA en qualité de marqueur tumoral sont limitées par le fait que le PSA est détectable dans le plasma des sujets sains, et parce que sa concentration augmente à la fois avec l'âge et dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, une affection très courante de l'homme âgé. En utilisant une valeur seuil de 4 μg/l, la spécificité est de 97 % chez les hommes de plus de 40 ans, et la sensibilité pour le stade I de la maladie, de 67 %. La probabilité d'un cancer augmente significativement pour des concentrations supérieures à 10 μg/l. La découverte d'un taux de PSA élevé chez un patient présentant une prostatite n'est donc pas immédiatement

révélatrice d'un cancer de la prostate, mais devrait faire adresser le patient à un urologue en vue d'une biopsie et d'un diagnostic histologique. Un toucher rectal augmente la concentration plasmatique du PSA modérément et transitoirement, mais on peut observer des augmentations significatives dans les syndromes de rétention urinaire aiguë et dans les prostatites.

Des efforts considérables ont été portés sur l'amélioration de la sensibilité et de la spécificité des dosages de PSA dans ce contexte de diagnostic tumoral. Ont été ainsi proposés : le développement de valeurs de référence selon les tranches d'âge ; le fait de rapporter la concentration de PSA au volume prostatique, évalué par échographie ; la détermination de la cinétique des concentrations en fonction du temps ; et la mesure des fractions libres et liées du PSA. Cette dernière approche semble la plus prometteuse. Elle repose sur l'observation que la plus grande partie du PSA plasmatique est liée aux protéines chez l'homme sain, et que la fraction liée est plus importante en cas de cancer de la prostate. Toutefois, le cancer de la prostate est une tumeur peu fréquente. Dans de nombreux cas, il progresse relativement lentement, et beaucoup d'hommes meurent avec leur cancer de la prostate, mais pas de leur cancer ; dans quelques cas, il évolue rapidement et le pronostic est faible, même avec un traitement. De nombreux essais tentent de déterminer si le dépistage du cancer de la prostate par le PSA a une incidence clinique significative.

Avant l'introduction du PSA en tant que marqueur du cancer de la prostate, la phosphatase acide spécifique de la prostate a été très largement utilisée dans cette indication, mais ce marqueur est désormais totalement obsolète.

Marqueurs tumoraux de nature enzymatique

Les activités enzymatiques plasmatiques sont souvent augmentées chez les patients atteints de cancer, mais cette élévation est en fait plus en relation avec le processus tumoral que déterminée directement par lui ; autrement dit, il s'agit d'un effet secondaire de la tumeur plutôt que du résultat d'une sécrétion de l'enzyme par la tumeur. On peut citer par exemple l'élévation de l'activité phosphatase alcaline chez les patients présentant une obstruction biliaire ou des métastases osseuses.

La phosphatase alcaline a plusieurs isoenzymes, et une élévation de l'activité plasmatique du type placentaire, issue de la tumeur, survient chez de nombreux patients présentant un séminome testiculaire. La détermination de l'activité de l'isoenzyme placentaire a un grand intérêt dans le suivi de la réponse au traitement.

L'énolase neurone spécifique (NSE) est une isoenzyme de l'énolase, présente dans les nerfs et les cellules neuro-endocriniennes. Les carcinomes bronchiques à petites cellules, qui sont d'origine neuro-endocrinienne, sécrètent souvent cette enzyme et, lorsque cela se produit, on peut suivre la réponse thérapeutique par des dosages itératifs.

Marqueurs de type antigène carbohydrate (CA)

Ces marqueurs ont pu être identifiés grâce au développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre des extraits tumoraux ou des lignées cellulaires d'origine tumorale. Il s'agit de glycoprotéines de hauts poids moléculaires. La plupart des marqueurs de type CA sont identifiés et évalués ; aucun des marqueurs identifiés n'est spécifique d'une tumeur en particulier, ou même d'un tissu, et, en général, ils sont plus utilisés sur le plan clinique dans le suivi que dans le dépistage ou le diagnostic. L'exception correspond au CA 125, marqueur du cancer de l'ovaire. Il y a des arguments en faveur d'un protocole de dépistage du cancer de l'ovaire fondé sur le dosage initial du CA 125 suivi, si la concentration dépasse un seuil critique (30 U/ml), d'une échographie et d'un examen gynécologique ; cette procédure permet de dépister des tumeurs avant toute expression clinique, en sachant qu'il y a un pourcentage significatif de faux positifs. Il reste à savoir si le dépistage précoce a une incidence sur la mortalité par cancer de l'ovaire. Aucun test n'est suffisamment sensible ou spécifique à lui seul. Le CA 125 est augmenté dans des contextes bénins (par exemple l'endométriose) et dans des tumeurs non ovariennes. Le taux de CA 125 au moment du diagnostic a peu de valeur pronostique, mais des dosages itératifs sont intéressants dans le suivi des patientes après résection chirurgicale de la tumeur. Une cinétique de diminution insuffisante en cours de chimiothérapie suggère un échec thérapeutique et peut déterminer la mise en place d'un traitement à visée exclusivement palliative.

Les autres marqueurs tumoraux de cette catégorie, potentiellement utilisables dans le suivi de la réponse thérapeutique, comprennent le CA 19-9, pour l'adénocarcinome du pancréas et probablement les carcinomes colorectaux et gastriques, le CA 50, pour le carcinome colorectal, et le CA 15-3, pour le carcinome mammaire. Les taux plasmatiques de CA 19-9 sont élevés chez plus de 80 % des patients atteints de carcinomes du pancréas exocrine, et seulement occasionnellement dans les pathologies bénignes. Cependant, sa valeur en tant que marqueur tumoral souffre du fait que le cancer du pancréas s'exprime en général tardivement, quand il n'y a plus aucune possibilité thérapeutique.

Le CA 19-9 plasmatique augmente également chez les patients atteints de cholangite primitive sclérosante, affection inflammatoire non tumorale des canaux biliaires, d'origine auto-immune, et peut être utilisé pour suivre l'activité de la maladie. Les patients atteints ont un risque significatif de développer un cholangiocarcinome. Dans ce cas, il y a habituellement une élévation rapide du CA 19-9, à des concentrations très élevées. Le

dosage du CA 19-9 peut être associé à celui de l'ACE ; l'ACE est plutôt normal dans la cholangite sclérosante, mais s'élève significativement dans le cholangiocarcinome.

Dans le carcinome mammaire, le CA 15-3 et le MCA (*mucin-like carcinoma associated antigen*) contribuent à identifier les patientes présentant des métastases au moment du diagnostic.

Autres marqueurs tumoraux

De nouveaux marqueurs tumoraux sont en permanence en développement et en évaluation clinique. Leur utilité clinique reste à prouver. Ils comprennent par exemple le S-100 pour le mélanome, et le CYFRA-21 et le SCC dans les carcinomes bronchiques.

CONCLUSION

Un petit nombre de marqueurs tumoraux sécrétés présentent une réelle utilité clinique dans le dépistage et le diagnostic des tumeurs (figure 18.7), et il s'agit de tumeurs relativement peu fréquentes. Les autres marqueurs sont appliqués au suivi de la réponse thérapeutique, voie de recherche très développée actuellement. Les anticorps dirigés contre des antigènes de surface des tumeurs sont d'un intérêt considérable dans le diagnostic différentiel des lymphomes et des leucémies, mais leur détermination ne relève généralement pas de la responsabilité du biochimiste clinicien.

Quelques marqueurs tumoraux d'intérêt clinique

Marqueurs	Tumeurs	Applications
α-fœtoprotéine	Hépatomes	de/D/R/S
	Tumeurs germinatives	D/P/R/S
β-hCG	Tumeurs germinatives	D/P/R/S
	Choriocarcinome	de/D/P/R/S
Antigène carcino-embryonnaire	Carcinome colorectal	R/S
Paraprotéines	Myélome	D/R/S
Calcitonine	Cancer médullaire de la thyroïde	de/D/R/S
Antigène prostatique spécifique	Carcinome de la prostate	R/S
CA 125	Carcinome de l'ovaire	de/P/R/S

de = dépistage (seulement chez les sujets à risque)
D = diagnostic
P = pronostic
R = réponse thérapeutique
S = suivi

Figure 18.7 Quelques marqueurs tumoraux d'intérêt clinique.

Il faut bien noter que l'existence d'un marqueur tumoral, même sensible et spécifique (et la plupart d'entre eux ne le sont pas), n'implique pas en elle-même une utilité clinique. Le but de l'utilisation d'un marqueur, que ce soit pour le dépistage, le diagnostic ou le suivi thérapeutique, devrait être l'amélioration de la prise en charge du patient. Cela ne dépend pas seulement des qualités propres du marqueur, mais de l'existence de traitements efficaces et présentant peu d'effets secondaires. On pourrait dire que les marqueurs tumoraux, comme les médicaments, ne sont introduits en routine que s'ils ont fait la preuve d'un bénéfice quelconque. En pratique, on dose les marqueurs tumoraux alors qu'il y a souvent peu d'arguments en ce sens, et sans une compréhension véritable de leurs limites.

Résumé

- Les patients présentant une pathologie tumorale souffrent fréquemment d'affections qui ne sont pas directement imputables à la présence physique de la tumeur. Ces **syndromes « paranéoplasiques »** incluent des désordres métaboliques, notamment ceux impliquant une **sécrétion hormonale ectopique**. Ce terme fait référence à la sécrétion d'une hormone connue (ou d'une substance présentant une activité similaire à celle d'une hormone) par une tumeur non endocrinienne. Les signes cliniques produits peuvent ressembler fortement à ceux observés lorsqu'une hormone est sécrétée en excès par son tissu normal d'origine (sécrétion eutopique). Les exemples sont : le **syndrome de Cushing** et le **syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique**, provoqués par la sécrétion d'ACTH et d'hormone antidiurétique (vasopressine), respectivement, par les carcinomes bronchiques à petites cellules et diverses autres tumeurs ; l'**hypercalcémie**, en particulier chez les sujets atteints de carcinomes bronchiques squameux et d'adénocarcinomes rénaux, et l'**hypoglycémie**, dans les cas de tumeurs mésenchymateuses volumineuses, généralement non due à l'insuline. Les autres hormones qui peuvent être sécrétées par des tumeurs non endocriniennes comprennent l'hormone chorionique gonadotrope, l'hormone de libération de l'hormone de croissance, la calcitonine et l'érythropoïétine. Le mécanisme de sécrétion hormonale ectopique n'est pas totalement élucidé mais on pense qu'une dérépression sélective de certains gènes pourrait survenir dans les cellules tumorales.
- La **cachexie cancéreuse**, un syndrome non spécifique de perte de poids, d'anorexie et de faiblesse, est fréquente chez les patients atteints de cancers. Elle a probablement une origine multifactorielle mais la sécrétion d'une substance humorale par la tumeur peut en être partiellement responsable.

- Les **tumeurs carcinoïdes** dérivent de cellules argentaffines, issues du système APUD (cellules d'origine neuroectodermique caractérisées par leur capacité à capter et à décarboxyler les amines). Ces tumeurs sont essentiellement digestives ; elles sont faiblement malignes et peuvent passer inaperçues tant qu'il n'y a pas de métastases. Elles ont tendance à sécréter de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) ou sérotonine ; celle-ci est libérée dans la circulation portale et habituellement métabolisée par le foie, mais en présence de métastases hépatiques, la 5-HT gagne la circulation systémique et peut déterminer un **syndrome carcinoïde**. Le diagnostic est réalisé par mise en évidence d'une augmentation de la sécrétion urinaire du métabolite de la 5-HT, l'acide 5-hydroxyindole acétique.
- Certaines tumeurs surviennent en association et cette tendance est souvent héréditaire. Il y a plusieurs **syndromes de néoplasies endocriniennes multiples**. Les tumeurs en question comprennent des adénomes parathyroïdiens, les carcinomes à cellules médullaires, les phéochromocytomes et les tumeurs endocriniennes pancréatiques.
- Les **marqueurs tumoraux** sont des substances qui peuvent être dosées dans les différents milieux biologiques de patients atteints de cancers. Ils comprennent des hormones sécrétées par les tumeurs mais, en général, le fait que toute hormone est aussi produite parallèlement de façon physiologique par son tissu d'origine et n'est pas habituellement sécrétée de façon significative par la tumeur diminue la valeur de son dosage dans cette indication. Certaines tumeurs, cependant, sécrètent de façon régulière des substances que l'on ne détecte pas habituellement dans le plasma, et celles-ci peuvent être des marqueurs utiles pour le diagnostic et le suivi de l'évolution. Les exemples les plus représentatifs sont l'**α-fœtoprotéine** (pour le tératome testiculaire et le carcinome hépatocellulaire), la **β-hCG** (choriocarcinome), l'**antigène spécifique de la prostate** (carcinome de la prostate), l'**antigène carcino-embryonnaire** (carcinome colorectal) et les **paraprotéines** (myélome).
- Beaucoup de **marqueurs tumoraux nouveaux** ou de nouvelles indications sont actuellement en cours d'évaluation. Il s'agit par exemple du **CA 125**, dont l'usage est tout à fait établi dans la prise en charge du cancer ovarien et qui doit prouver sa valeur dans le dépistage de cette affection.

Chapitre 19

SUIVI DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX ET ASPECTS BIOCHIMIQUES DE LA TOXICOLOGIE

INTRODUCTION

Les laboratoires de biochimie clinique sont appelés à doser les médicaments dans les milieux biologiques pour trois raisons principales :

- fournir des informations utiles au diagnostic et à la prise en charge des patients suspectés d'intoxication médicamenteuse volontaire ;
- fournir les informations sur un surdosage chez un patient suivant régulièrement un traitement ;
- dépister la présence de substances illicites.

Ce chapitre aborde ces différents points ainsi que les séquelles métaboliques de certains empoisonnements courants.

SUIVI DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Les questions à se poser lors de la prescription d'un médicament sont résumées à la figure 19.1. Tous les

Prescription d'un médicament

Quel effet peut-on espérer atteindre ?
Est-ce que le médicament choisi permet d'atteindre l'effet désiré ?
Quels sont les effets secondaires du médicament et, s'ils sont prévisibles, est-ce que les bénéfices attendus dépassent les inconvénients ?
Y a-t-il chez le patient des facteurs particuliers qui augmentent la probabilité d'une réponse anormale au médicament ?
Comment peut-on suivre l'effet attendu du médicament ?
Si le médicament est inefficace, ou entraîne des effets indésirables, quelles en sont les causes ?

Figure 19.1 Questions à se poser lors de la prescription d'un médicament.

patients qui prennent un traitement médicamenteux doivent être suivis sur le plan clinique, pour vérifier son efficacité et détecter la survenue de tout effet secondaire ; les examens de laboratoire peuvent être également utiles dans ce contexte. Ainsi, on peut mesurer un témoin particulier de la réponse thérapeutique, par exemple la glycémie chez un patient diabétique traité par l'insuline, ou les tests de la fonction thyroïdienne chez un patient présentant un syndrome de thyrotoxicose traité par le carbimazole. De plus, on peut aussi demander au laboratoire de suivre certains effets toxiques potentiels : par exemple une protéinurie chez les patients traités par pénicillamine, ou des anomalies de la fonction thyroïdienne chez les patients traités par un antiarythmique contenant de l'iode, l'amiodarone.

La réponse individuelle à un principe actif particulier dépend de nombreux facteurs, comme l'âge, le sexe, l'état de la fonction rénale et l'administration concomitante d'autres médicaments. On devrait avoir tous ces éléments à l'esprit quand on décide de la posologie à installer, mais dans de nombreux cas, les doses optimales ne sont obtenues qu'après avoir initié le traitement avec une posologie standard, et l'avoir modifiée, si nécessaire, à la lumière de la réponse observée.

Cette approche s'applique à de nombreux principes actifs dont les effets peuvent être évalués de façon objective, comme les agents hypotenseurs, les anticoagulants, l'insuline et les hypoglycémiants oraux, mais elle n'est pas généralisable. L'optimisation d'une posologie est manifestement impossible de cette façon lorsque l'effet du traitement n'est pas facilement vérifiable. On peut citer en exemple l'utilisation des anticonvulsivants dans le traitement prophylactique de l'épilepsie. Chez de nombreux patients, l'incidence des crises avant la mise en place du traitement n'est pas prévisible, ce qui rend difficile l'évaluation de l'efficacité sur leur prévention. Il est également délicat d'ajuster une posologie sur la base d'un effet thérapeutique lorsque le principe actif a un indice thérapeutique faible (ce qui signifie que la dose nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique est proche de celle à laquelle les signes de toxicité apparaissent, comme avec le lithium), notamment lorsque les effets secondaires sont difficiles à reconnaître. Dans de pareils cas, le dosage plasmatique du principe actif peut fournir une information objective précieuse.

Il n'est pas dans les objectifs de ce chapitre d'aborder en détail les nombreux facteurs susceptibles d'influencer la relation entre la posologie d'un médicament et l'intensité de son effet. Certains d'entre eux sont cités à la figure 19.2. Il est raisonnable d'admettre qu'il y a une meilleure corrélation entre l'intensité de l'effet et la concentration plasmatique d'un médicament, plutôt qu'entre l'intensité et la posologie que suit le patient. Malgré cela, les concentrations plasmatiques et les effets tissulaires sont parfois faiblement liés, car le principe actif doit d'abord passer du plasma à son site d'action et, une fois cette étape franchie, la réponse tissulaire peut ne pas être constante ou prévisible. De plus, il peut n'y avoir

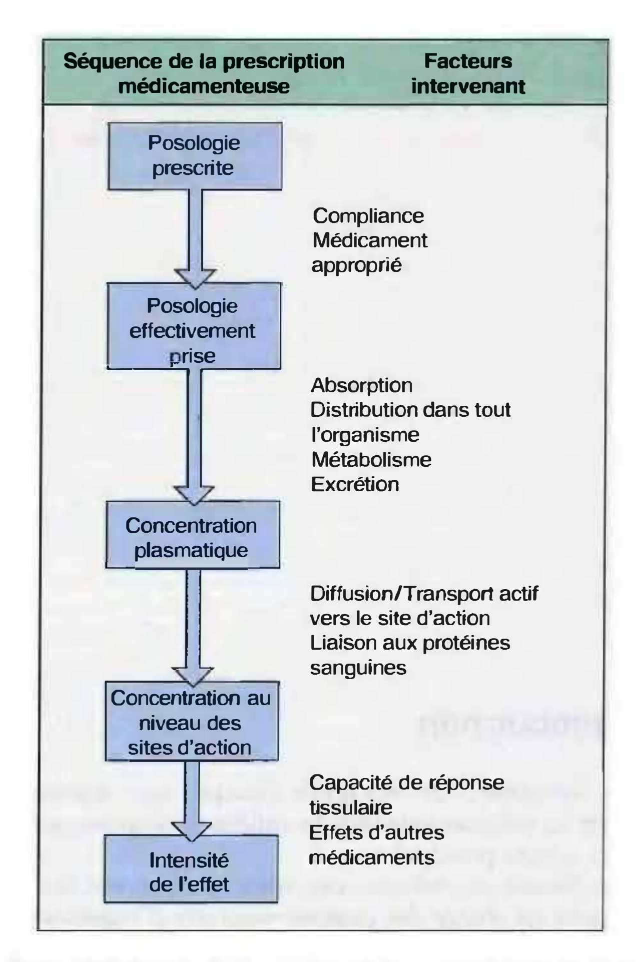


Figure 19.2 Facteurs influençant la relation entre le mode de prescription d'un médicament et l'intensité de son effet ; celle-ci n'est pas obligatoirement reliée de façon directe à la concentration plasmatique, mais peut l'être parfois plus que la posologie prescrite.

aucune corrélation, lorsque le médicament est inactif par lui-même (mais métabolisé en substance active dans l'organisme) ou lorsqu'il agit de façon irréversible.

Toutefois, de façon surprenante, la corrélation entre la concentration plasmatique et l'effet pharmacologique est forte pour de nombreux médicaments, et fournit les bases rationnelles pour l'utilisation des dosages de principes actifs dans le suivi des traitements médicamenteux (STM). Il est important que toute relation expérimentale entre la concentration plasmatique d'un principe actif et son effet soit confirmée par une étude clinique, et que les résultats des dosages soient interprétés en fonction du contexte clinique. Le délai séparant le moment du prélèvement de celui du dosage doit être pris en considération et la sensibilité de l'organe cible peut varier, influencée, par exemple, par des facteurs génétiques, le statut nutritionnel, la présence d'autres médicaments et l'état de santé du patient.

Même s'il apparaît que le dosage d'un médicament particulier peut fournir des informations utiles, la demande devrait toujours être justifiée pour chaque patient (on se pose une question particulière dont la réponse influencera la prise en charge) ; on doit fournir un échantillon biologique approprié (notamment par rapport au moment du prélèvement), l'analyse doit être exacte et le résultat interprété correctement. Enfin, il doit en résulter la décision qui convient.

Au-delà de l'individualisation des posologies, les dosages plasmatiques de médicaments peuvent être utiles dans le diagnostic d'une toxicité supposée et dans l'évaluation de la compliance.

Bien que le STM repose principalement sur les dosages sériques ou plasmatiques, il y a eu quelques développements intéressants de dosages salivaires. Ceux-ci devraient refléter la concentration plasmatique des principes actifs non liés aux protéines, c'est-à-dire la fraction libre des médicaments directement disponibles pour les tissus ; l'avantage de cette approche est d'éviter la prise de sang, mais il y a des problèmes techniques considérables avec les méthodes disponibles et elles ne sont généralement pas utilisées en routine.

Dosages plasmatiques

Les méthodes les plus utilisées évaluent la concentration plasmatique des médicaments. Dans le cas des principes actifs liés aux protéines, les variations de concentration des protéines plasmatiques peuvent avoir un effet disproportionné sur la concentration médicamenteuse plasmatique totale, relativement à la fraction libre disponible pour les tissus. Les méthodes choisies doivent être spécifiques d'un médicament en particulier (ou de ses métabolites actifs, le cas échéant) et ne devraient pas doser les métabolites inactifs ou bien être affectées par les autres médicaments pris par le patient.

Comme pour tous les autres dosages biochimiques, les dosages plasmatiques de médicaments sont comparés à des valeurs standard. Le terme « intervalle de référence » est inapproprié dans ce contexte, car les individus sains ne prennent pas de médicaments. On préfère les termes « intervalle thérapeutique » ou « intervalle cible ». Il s'agit de l'intervalle entre la concentration minimale active et la concentration maximale non toxique. Souvent, seule la limite supérieure est fixée, car chez certains sujets, un médicament peut être efficace à des concentrations inférieures à la concentration minimale active généralement acceptée. D'un autre côté, une prise en charge optimale nécessite parfois que la concentration d'un médicament soit maintenue au-dessus de la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique/cible. Ces intervalles n'ont pas de valeur absolue : par exemple, l'hypokaliémie augmente la sensibilité à la digoxine et diminue significativement la limite supérieure.

Le lecteur doit être averti que, dans certains laboratoires, les concentrations de médicaments dans les liquides biologiques peuvent être exprimées en unités de masse (par exemple en mg/l) et par d'autres en unités molaires (par exemple en μmol/l). Au Royaume-Uni, en France et dans de nombreux autres pays, la mole est utilisée comme unité de concentration pour la majorité des analytes. L'effet des médicaments est plus relié à leurs concentrations molaires qu'à leurs concentrations massiques. Cependant, les principes actifs sont habituellement prescrits en unités de masse (par exemple en mg), bien qu'il soit intéressant de noter que l'utilisation des unités molaires permettrait de résoudre les problèmes survenant lorsque des médicaments existent sous différentes formes moléculaires (par exemple différents sels). Il est de ce fait important, dans l'utilisation clinique des concentrations médicamenteuses (dosées dans le contexte du STM ou dans tout autre contexte), d'être attentif au système d'unités utilisé, aux intervalles thérapeutiques ou aux concentrations toxiques à prendre en considération.

Quand un médicament est pris pour la première fois, la concentration plasmatique augmente rapidement au fur et à mesure de l'absorption, et ensuite diminue, plus lentement, avec la captation tissulaire, le métabolisme et l'excrétion. De nombreux médicaments sont prescrits à des doses et à des intervalles tels qu'un plateau de concentration plasmatique est atteint. Cela survient après une période équivalente à 5 demi-vies, et représente souvent la concentration la plus pertinente à mesurer. Pour quelques principes actifs à demi-vies courtes, des fluctuations significatives de la concentration plasmatique interviennent et ce sont les concentrations au pic et à la vallée, obtenues peu de temps après et immédiatement avant l'administration, respectivement, qui sont mesurées.

Dans le paragraphe suivant, l'utilisation des dosages plasmatiques de quelques médicaments représentatifs et

largement prescrits est discutée pour illustrer les principes généraux du suivi des traitements médicamenteux.

SUIVI DE MÉDICAMENTS PARTICULIERS

Phénytoïne

L'efficacité thérapeutique de cet anticonvulsivant fréquemment prescrit est difficile à évaluer sans suivi. Il a un indice thérapeutique faible et les signes de toxicité peuvent mimer les affections neurologiques susceptibles d'être associées à l'épilepsie. De plus, la phénytoïne a des propriétés pharmacocinétiques inhabituelles : l'enzyme responsable de l'élimination du médicament est saturable dans l'intervalle de concentrations thérapeutiques. Ce phénomène a plusieurs conséquences importantes. En particulier, la relation entre la concentration plasmatique et la posologie est non linéaire (figure 19.3) ; de ce fait, de faibles augmentations de posologie peuvent entraîner des augmentations disproportionnées des concentrations au plateau. D'un autre côté, même si la posologie n'est pas modifiée, une baisse modérée de l'activité de l'enzyme responsable du métabolisme, ou la présence d'autres médicaments qui inhibent le métabolisme de la phénytoïne, peuvent transformer une concentration plasmatique thérapeutique en concentration toxique. La figure 19.3 illustre aussi la grande variabilité de doses nécessaires pour obtenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques chez différents individus.

Le dosage plasmatique de la phénytoïne est également utile lorsque survient un effet secondaire, s'il y a une détérioration inexpliquée de l'équilibre du patient, et si un médicament connu pour interférer avec la phénytoïne doit être prescrit. Il est particulièrement intéressant dans l'enfance et au cours de la grossesse, périodes connues pour les fluctuations importantes des concentrations plasmatiques et du contrôle de l'épilepsie. Toutefois, comme nous l'avons déjà mentionné, les dosages devraient être interprétés à la lumière des données cliniques : certains patients n'atteignent un contrôle satisfaisant des crises qu'à des concentrations plasmatiques supérieures à la limite haute de l'intervalle thérapeutique, sans présenter d'effets toxiques, alors que d'autres, en particulier les patients plus âgés, sont correctement équilibrés à des concentrations relativement plus basses. Le choix d'une posologie ne doit donc pas reposer exclusivement sur le dosage plasmatique du médicament.

Autres anticonvulsivants

L'intérêt des dosages plasmatiques d'autres anticonvulsivants est montré à la figure 19.4. Pour la carbamazépine, le STM est utile afin d'identifier des concentrations potentiellement subthérapeutiques du médicament, bien que, dans d'autres indications, le problème soit compliqué par l'existence de métabolites actifs, qui ne sont pas pris en compte dans le dosage classique. La posologie de l'éthosuximide est le plus souvent ajustée sur la base de la clinique, dans la mesure où la toxicité est facilement reconnaissable si le médicament est pris seul. Avec le valproate de sodium, il n'y a pas de concentration maximale de sécurité clairement établie, il y a une faible corrélation entre la concentration plasmatique et l'efficacité, et l'hépatotoxicité, qui est de toute façon rare, n'est pas prévisible à partir de la concentration plasmatique. La vigabatrine et la lamotrigine sont de nouvelles molécules anticonvulsivantes. Pour la vigabatrine, le STM est rarement utile. Les concentrations plasmatiques sont faiblement reliées à l'effet clinique, probablement parce que le médicament se lie de façon irréversible à son enzyme cible (acide γ-aminobutyrique transférase) dans le cerveau. Son dosage peut être toutefois utile dans l'évaluation de l'observance à court terme au traitement. Pour la lamotrigine, le suivi peut être utile, particulièrement quand le médicament est utilisé en association avec la

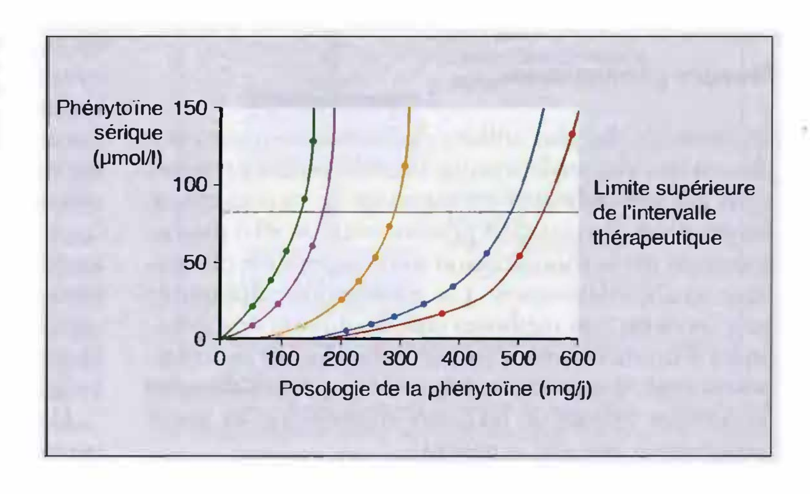


Figure 19.3 Relation entre le plateau de concentration de la phénytoïne et la dose ; 80 µmol/l est la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique. Les résultats de 5 patients sont donnés. D'après Richens A, Dunlop A. Serum phenytoin levels in the management of epilepsy. Lancet 1975 ; 2 : 247-8.

Cas clinique 19.1

Une jeune femme a développé une épilepsie essentielle à l'âge de 19 ans et a présenté trois épisodes de comitialité en 10 jours avant de commencer un traitement par phénytoïne, à raison de 150 mg/j. Elle a eu une crise modérée 2 jours après la première prise puis, par la suite, plus rien.

Bilan

Phénytoïne plasmatique (4 semaines après le début du traitement) 30 µmol/l

Commentaires

La phénytoïne a une demi-vie plasmatique longue, et le plateau de concentrations peut ne pas être atteint avant 3–4 semaines. La limite haute de l'intervalle thérapeutique est de 80 µmol/l. La procédure habituelle d'initiation du traitement est de donner une dose standard de 150–200 mg/j (chez l'adulte) et de doser le taux plasmatique au bout de 3–4 semaines. Si le patient est bien équilibré et s'il n'y a pas de signes de toxicité, la même posologie peut être continuée, même si, comme dans ce cas, la concentration plasmatique est dans les valeurs basses de l'intervalle thérapeutique. Une augmentation de posologie n'est pas indiquée chez un patient asymptomatique, sur la seule base du dosage plasmatique. Chez un patient bien équilibré, la concentration plasmatique initiale peut être utile par la suite pour déterminer la cause (par exemple mauvaise observance, interaction médicamenteuse) d'une reprise des crises.

Si le patient n'est pas correctement équilibré, une augmentation de posologie peut être réalisée, guidée par les résultats du dosage plasmatique, afin d'obtenir un plateau de concentration dans la zone thérapeutique. En raison de sa demi-vie longue, les taux plasmatiques de phénytoïne restent relativement constants sur la durée du nycthémère, lors d'une administration chronique. Pour cette raison (inhabituelle pour un suivi thérapeutique), le moment du prélèvement par rapport à la prise est considéré comme sans importance. Cependant, il est essentiel de laisser un délai suffisant après un changement de posologie pour permettre l'installation d'un nouvel équilibre. Cela correspond approximativement à 5 fois la demivie du principe actif.

phénytoïne, la carbamazépine (qui réduit sa demi-vie plasmatique) ou le valproate (qui la rallonge).

Digoxine

La digoxine est fréquemment utilisée dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avec fibrillation auriculaire, problème courant chez la personne âgée. Le dosage plasmatique de la digoxine présente un intérêt non seulement dans l'évaluation de la dose appropriée à prescrire, mais aussi dans le diagnostic de toxicité et l'appréciation de l'observance. Le non-respect de la prescription médicamenteuse (non-observance) est une cause fréquente d'échec thérapeutique.

L'intervalle thérapeutique de la digoxinémie est généralement compris entre 1,0 et 2,6 nmol/l. Il y a une augmentation significative de la concentration plasmatique après la prise du médicament et on doit attendre un délai

Suivi thérapeutique des anticonvulsivants

Principe actif	Intervalle thérapeutique	Suivi
Phénytoïne	< 80 µmol/l	Essentiel
Carbamazépine	< 42 µmol/l	Utile mais pas essentiel
Éthosuximide	< 700 µmol/l	Utile mais pas essentiel
Phénobarbital	< 170 µmol/l	L'accoutumance rend la limite haute imprécise
Primidone		Métabolisée en phénobarbital (qui doit faire l'objet d'un suivi) Taux de primidone inutiles
Valproate de sodium	> 700 µmol/l ?	Utilité non démontrée
Clonazépam	< 285 µmol/l	Utilité non démontrée
Lamotrigine	4–16 µmol/l	Probablement utile
Vigabatrine		Inutile

Figure 19.4 Suivi thérapeutique des anticonvulsivants.

minimal de 6 h avant le prélèvement sanguin destiné à évaluer la concentration au plateau. En pratique, il est souvent plus simple, et plus satisfaisant sur le plan clinique, de prélever un échantillon sanguin peu de temps avant qu'une nouvelle prise ne soit nécessaire.

Alors que l'effet thérapeutique est minimal lorsque la concentration plasmatique est inférieure à 1 nmol/l et que la toxicité est plus fréquente à des concentrations supérieures à 2,6 nmol/l, et systématique au-delà de 3,8 nmol/l, il y a en général une corrélation plutôt faible entre la concentration plasmatique de la digoxine et son effet thérapeutique. De plus, il y a parfois des manifestations de toxicité à des concentrations plasmatiques inférieures à 2,6 nmol/l, alors que certains patients peuvent tolérer des concentrations 50 % plus élevées sans effets pathologiques.

Ce phénomène est en partie le résultat de l'existence de différents facteurs qui altèrent soit la réponse thérapeutique à une concentration plasmatique en digoxine donnée, soit le niveau de concentration plasmatique atteint à une posologie donnée (figure 19.5). L'hypokaliémie est un problème particulier, car de nombreux patients sous digoxine prennent également des diurétiques, qui peuvent entraîner ce type de phénomène (voir cas clinique 21.2) ; par ailleurs, l'altération de la fonction rénale peut être une conséquence de l'insuffisance cardiaque congestive. Il est donc particulièrement important de prendre en considération l'état clinique quand on interprète des concentrations plasmatiques de digoxine.

Les dosages de digoxine sont aussi utiles dans le diagnostic de la toxicité correspondante. Cela est important parce que certains signes de toxicité sont relativement non spécifiques (par exemple, les nausées et les vomissements), alors que d'autres correspondent à des troubles du rythme qui peuvent être aussi des complications potentielles de l'affection cardiaque sous-jacente. Il est donc important que l'influence possible de facteurs physiologiques et pathologiques soit prise en compte (voir figure 19.5).

Sensibilité à la digoxine

Facteurs de stimulation	Facteurs d'inhibition
Hypokaliémie	Hypocalcémie
Hypercalcémie	Hyperthyroïdie
Hypomagnésémie	
Hypoxie	
Hypothyroïdie	

Figure 19.5 Facteurs affectant la sensibilité à la digoxine. De plus, l'insuffisance rénale et l'hypothyroïdie peuvent augmenter la concentration plasmatique de la digoxine, en fonction de la dose ; l'hyperthyroïdie peut diminuer la concentration.

Si un patient sous digoxine est asymptomatique à des concentrations inférieures à 1 nmol/l, il est vraisemblable que le médicament n'est pas nécessaire, et qu'il peut être supprimé, sous contrôle médical.

Antiarythmiques

Il existe des méthodes de dosage pour la plupart des autres classes thérapeutiques utilisées dans la pathologie cardiaque, en particulier pour les antiarythmiques. Les arguments relatifs à la valeur des dosages plasmatiques dans le suivi des traitements sont complexes et la place du suivi thérapeutique débattue. Il peut être utile dans certaines circonstances chez les patients traités par la lidocaïne ou l'amiodarone.

Lithium

Le lithium est largement utilisé dans la prise en charge des syndromes maniaques aigus et dans la prophylaxie des psychoses maniacodépressives. La concentration thérapeutique plasmatique optimale varie d'un patient à l'autre dans un intervalle global de 0,3–1,3 mmol/l 12 h après la dernière prise. Des concentrations plus élevées que celles utilisées en prophylaxie sont requises pour obtenir une réponse satisfaisante dans les formes aiguës. Le lithium a un indice thérapeutique faible et il y a une très grande variabilité interindividuelle dans les doses requises ; le suivi de la concentration plasmatique est vital pour la prise en charge des patients sous lithothérapie.

Le lithium est néphrotoxique et il est excrété par les reins, de sorte que la toxicité peut s'auto-entretenir. Le comportement rénal du lithium est aussi en relation avec la balance du sodium et les diurétiques peuvent entraîner une rétention de lithium.

On doit éviter des concentrations plasmatiques supérieures à 1,5 mmol/l. En cas de toxicité, une dialyse peut être nécessaire si la concentration dépasse 3,5 mmol/l, afin d'enlever le principe actif en excès. L'efficacité peut être évaluée par le dosage plasmatique du lithium.

Pour le suivi du traitement, des échantillons sanguins doivent être prélevés 12 h après la prise précédente ; un délai d'une semaine peut être nécessaire pour atteindre un nouvel équilibre après un changement de posologie.

Théophylline

Il s'agit d'un bronchodilatateur, utilisé dans le traitement de l'asthme et de l'apnée néonatale. La réponse à la théophylline chez différents patients varie considérablement en relation avec la posologie, mais est assez bien corrélée avec la concentration plasmatique. L'intervalle thérapeutique est de 55–100 μmol/l (25–80 μmol/l chez l'enfant, voir plus bas) ; la toxicité (principalement des troubles

du rythme cardiaque) peut survenir à fortes concentrations. Parce que les patients qui ont besoin de théophylline intraveineuse dans un contexte d'asthme sévère sont parfois déjà traités par une forme orale, et ont de ce fait déjà le principe actif au niveau sanguin, le dosage plasmatique peut être demandé en urgence. Chez l'enfant, à qui l'on prescrit le médicament comme stimulant respiratoire, le métabolisme en caféine est significatif ; ce métabolite est lui aussi pharmacologiquement actif et sa concentration devrait être également mesurée, au même titre que celle de la théophylline.

Médicaments immunosuppresseurs

La valeur du STM est reconnue pour la ciclosporine et le tacrolimus, médicaments largement utilisés en post-transplantation afin d'éviter le rejet de greffe. La ciclosporine est néphrotoxique mais cette toxicité peut être évitée si l'on suit les taux plasmatiques. Les dosages sont également utiles pour différencier une toxicité médicamenteuse d'un début de rejet de greffon rénal, car ces deux situations entraînent une augmentation de la créatininémie.

Le tacrolimus est différent de la ciclosporine sur le plan chimique mais il présente un mode d'action similaire et il est aussi néphrotoxique. De plus, il est neurotoxique et peut entraîner une hyperglycémie.

Antibiotiques de la classe des aminosides

Ces agents anti-infectieux (par exemple la gentamicine) sont néphro- et ototoxiques, et des concentrations relativement élevées sont nécessaires pour obtenir un effet bactéricide. Ils ont une demi-vie plasmatique courte. La toxicité semble reliée à la concentration à la vallée (c'est-à-dire celle trouvée immédiatement avant une prise) ; l'action bactéricide demande un pic de concentration suffisant (obtenu peu de temps après une prise), bien que des pics trop élevés soient à éviter. Les concentrations au pic et à la vallée peuvent être gérées jusqu'à un certain point de façon indépendante, en modifiant la posologie et la fréquence des prises. Ainsi, l'augmentation de la posologie entraîne une augmentation des deux concentrations mais, si le pic de concentration est satisfaisant et la concentration à la vallée trop faible, la même posologie peut être prescrite, mais à une fréquence plus importante.

Autres médicaments

Méthotrexate

L'utilisation de doses élevées de méthotrexate (un agent cytotoxique) a été sécurisée grâce au STM. Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase et vide les réserves intracellulaires en folate réduit. À concentrations élevées, cette déplétion devient nuisible aussi bien pour l'hôte que pour la tumeur en entraînant une extinction de moelle osseuse. Les dommages médullaires sont maximaux bien après les effets sur les cellules tumorales, et peuvent être prévenus par utilisation d'un traitement adjuvant par acide folinique, si une concentration plasmatique de méthotrexate élevée suggère ce risque potentiel.

Érythropoïétine

L'érythropoïétine est utilisée pour stimuler la production des globules rouges, par exemple chez les patients insuffisants rénaux chroniques en dialyse. Bien que l'érythropoïétine entraîne une réponse facilement mesurable (augmentation de l'hémoglobine), il y a un délai avant l'observation de cette réponse et le STM peut permettre d'éviter une administration excessive de ce médicament coûteux.

ASPECTS BIOCHIMIQUES DE LA TOXICOLOGIE

Les intoxications sont un motif fréquent d'hospitalisation. Dans la plupart des cas, le patient a pris une dose trop importante d'un médicament prescrit ou bien d'automédication, mais une intoxication peut être aussi la conséquence d'un accident (fréquent chez les enfants), d'un suicide ou d'un meurtre ; la gamme des substances toxiques est importante, et comprend les produits chimiques industriels et domestiques, les plantes et les champignons aussi bien que les médicaments.

Les anomalies métaboliques (en particulier les perturbations de l'équilibre acidobasique, l'hypokaliémie et l'hypoglycémie) sont fréquentes chez les patients intoxiqués. Elles peuvent être dues aux effets toxiques directs de la substance impliquée, ou à des effets non spécifiques sur les fonctions vitales. Les substances actives les plus fréquemment rencontrées dans les intoxications sont l'éthanol, le paracétamol et les salicylés (chacun entraînant des perturbations métaboliques significatives et spécifiques), ainsi que les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques (déterminant des perturbations non spécifiques). Les autres causes, relativement fréquentes, d'intoxication correspondent au monoxyde de carbone (voir p. 292), à l'éthylène glycol et aux métaux lourds.

Prise en charge

Pour la plupart des toxiques, il n'y a pas d'antidote spécifique. La prise en charge est orientée en priorité vers le maintien des fonctions vitales. On peut en outre prendre des mesures pour empêcher toute absorption supplémentaire de la substance impliquée (par exemple par prise orale de charbon activé pour la plupart des poisons organiques) ou pour éliminer la substance de l'organisme. Dans les cas sévères, le laboratoire joue un rôle

important au niveau du suivi des fonctions vitales, par exemple par la mesure des gaz du sang artériel. Le dosage plasmatique du toxique peut démontrer la nécessité de prendre des mesures pour accélérer son élimination, et il est utile dans le suivi de ces protocoles. Pour quelques toxiques, on dispose de traitements spécifiques qui sont parfois eux-mêmes à risque pour le patient. Le dosage plasmatique permet souvent de savoir si ces traitements sont appropriés ou non.

Quelques toxiques entraînent des signes cliniques spécifiques. L'histoire des patients, quand elle est disponible, n'est pas toujours contributive et les intoxications par des mélanges de substances sont fréquentes. Il y a donc un réel besoin de méthodes analytiques permettant d'identifier les substances ingérées, en particulier si le patient ne répond pas à la prise en charge conventionnelle. Le problème est tout à fait différent pour le laboratoire, qui doit être capable de dépister et d'identifier un très grand nombre de substances toxiques, plutôt que de fournir des résultats quantitatifs sur un petit nombre (voir p. 329).

INTOXICATION PAR DES AGENTS SPÉCIFIQUES

Paracétamol

On dispose d'un antidote spécifique du paracétamol, dont le métabolisme est résumé à la figure 19.6. Les produits principaux de son métabolisme sont des glucuruno- et des sulfoconjugués inoffensifs, qui sont excrétés dans l'urine, en même temps qu'une faible proportion de principe actif inchangé. De petites quantités d'un métabolite hautement hépatotoxique (N-acétyl p-b quinone-imine [NAPQI]) sont aussi générées par action enzymatique d'un système oxydase mixte (cytochrome P450) ; ce métabolite est normalement détoxiqué par conjugaison au glutathion. Cependant, les voies de glucuruno- et de sulfoconjugaison sont saturables, de sorte qu'en cas de surdosage, une plus grande proportion de produit est convertie en NAPQI. Les réserves en glutathion sont limitées, et si elles sont insuffisantes pour assurer la détoxication de ce métabolite, il en résulte des dommages hépatiques. De plus, la déplétion en glutathion diminue les mécanismes de défense du foie contre les processus oxydatifs. La NAPQI est également néphrotoxique, et sa production au niveau rénal détermine l'insuffisance rénale observée dans l'intoxication par le paracétamol.

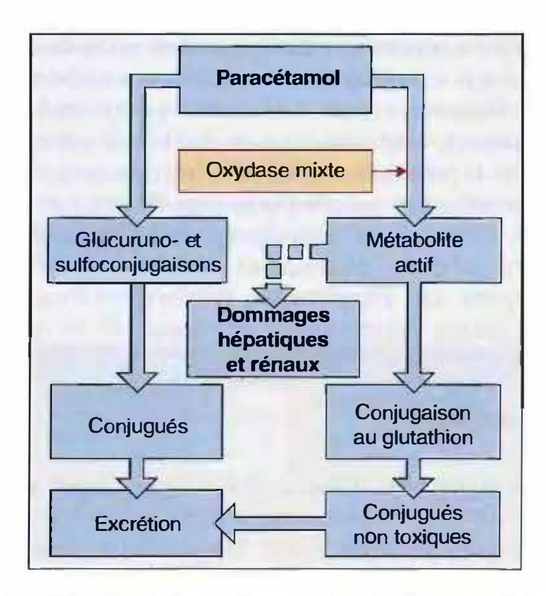
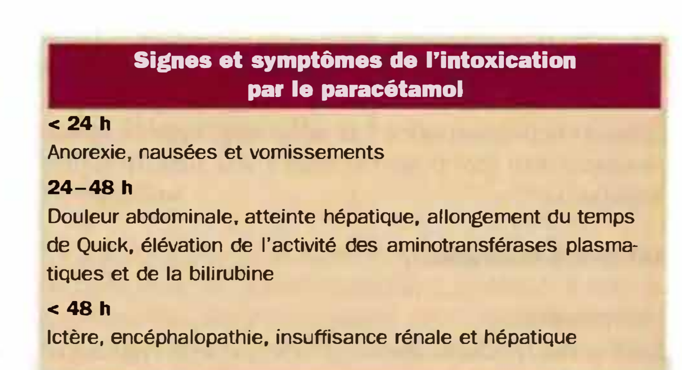


Figure 19.6 Métabolisme du paracétamol. À doses thérapeutiques, le métabolite toxique formé, la N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI), est détoxiqué par conjugaison au glutathion ; en cas de surdosage, les réserves en glutathion sont rapidement épuisées et la NAPQI s'accumule, en entraînant des dommages cellulaires.

Signes cliniques

Le paracétamol est un toxique insidieux, car il peut ne pas y avoir de manifestation clinique les premières 24 h qui suivent le surdosage, à l'exception de l'anorexie, des nausées et des vomissements (figure 19.7). L'état de conscience est normal, sauf si un antalgique central a été pris de façon concomitante (les préparations associant le paracétamol et un antalgique, comme le dextropropoxyphène, sont nombreuses). En cas d'atteinte du foie, une douleur abdominale se développe et les tests de la fonction hépatique se modifient (allongement du temps de Quick, élévation des activités aminotransférases plasmatiques et de la concentration de bilirubine). Le temps de Quick est le meilleur marqueur de gravité. Dans les cas de surdosage massif, les patients peuvent développer une insuffisance hépatique (voir p. 88). Si une insuffisance rénale se met en place, la créatinine plasmatique est un meilleur marqueur de la fonction rénale que l'urée, car la synthèse hépatique de l'urée peut être diminuée. Une élévation de la créatininémie et le développement d'une



Signes et symptômes de l'intoxication par le paracétamol

< 24 h
Anorexie, nausées et vomissements

24–48 h
Douleur abdominale, atteinte hépatique, allongement du temps de Quick, élévation de l'activité des aminotransférases plasmatiques et de la bilirubine

< 48 h
Ictère, encéphalopathie, insuffisance rénale et hépatique

Figure 19.7 Signes et symptômes de l'intoxication par le paracétamol.

acidose systémique plus de 24 h après le surdosage sont tous les deux des arguments en faveur d'un pronostic réservé.

Il est possible de prédire la probabilité d'une atteinte hépatique à partir de la concentration plasmatique du paracétamol. L'échantillon sanguin doit être prélevé au moins 4 h après l'ingestion du médicament. Le dosage plasmatique peut être utilisé pour guider la prise en charge du patient, c'est-à-dire décider ou non d'utiliser un antidote (figure 19.8). Malheureusement, le moment exact de la prise du médicament peut ne pas être connu et la décision de traiter activement le patient est moins évidente si la concentration tombe dans la zone thérapeutique. Les patients traités par des principes actifs à effet inducteur enzymatique (par exemple la phénytoïne), habitués à une forte consommation alcoolique, présentant des troubles du comportement alimentaire ou une pathologie hépatique sous-jacente sont à haut risque de développement d'une toxicité hépatique. Même lorsque les patients sont pris en charge plus de 15 h après l'ingestion de paracétamol, le dosage plasmatique est toujours utile pour confirmer le diagnostic et, associé au temps de Quick, aux activités aminotransférases plasmatiques et au statut acidobasique, pour évaluer la nécessité d'un traitement.

Prise en charge

L'antidote de choix est la N-acétylcystéine. Elle est administrée en perfusion intraveineuse, au départ à forte dose et ensuite à dose plus faible, sur une période de 20 h. La créatinine plasmatique et le temps de Quick doivent être contrôlés au début et à la fin du traitement. La N-acétylcystéine agit en favorisant la synthèse du glutathion, et augmente ainsi la capacité du foie de détoxiquer le métabolite actif. La N-acétylcystéine peut aussi agir sur les dommages oxydatifs, et il y a des preuves des bénéfices d'un traitement continu même après l'installation de la toxicité hépatique. La méthionine, que l'on peut donner par voie orale, stimule également la synthèse du glutathion, mais on préfère généralement la N-acétylcystéine, en particulier si le patient vomit ou bien est inconscient. La méthionine est parfois associée au paracétamol dans certaines préparations pharmaceutiques, ce qui réduit le risque de toxicité en ca surdosage.

Dans le traitement de l'intoxication par le paracétamol, on ne doit pas oublier les mesures générales d'urgence. L'administration de charbon activé n'est appropriée que dans la première heure qui suit le surdosage. Le patient doit être convenablement hydraté, avec une préférence pour le soluté glucosé à 5 %, car il peut y avoir une tendance à l'hypoglycémie en cas d'atteinte hépatique. La vitamine K peut être donnée à titre prophylactique. En cas d'insuffisance hépatique, un suivi clinique et biologique étroit est vital. La transplantation hépatique est indiquée dans les cas les plus sévères.

Salicylés

L'intoxication par les salicylés, classiquement par l'aspirine (acide acétylsalicylique), est fréquente. Elle provoque des perturbations métaboliques majeures et, bien qu'il n'y ait pas d'antidote spécifique, on doit faire en sorte d'augmenter l'excrétion du principe actif par des mesures qui, pour être efficaces, ne sont pas pour autant anodines. La limite haute de l'intervalle thérapeutique pour la concentration plasmatique des salicylés est d'environ 2,5 mmol/l (350 mg/l), mais le tinnitus, un symptôme précoce de toxicité, peut apparaître à des concentrations plus basses.

Les effets des salicylés déterminant les perturbations métaboliques sont résumés à la figure 19.9, et comprennent la stimulation du centre respiratoire, l'acidose métabolique, le découplage des oxydations phosphorylantes et l'effet central émétique.

Prise en charge

Il n'y a pas d'antidote spécifique de l'aspirine. Celle-ci est métabolisée par hydrolyse de l'acide salicylique, forme active du médicament, qui est excrétée dans l'urine sous

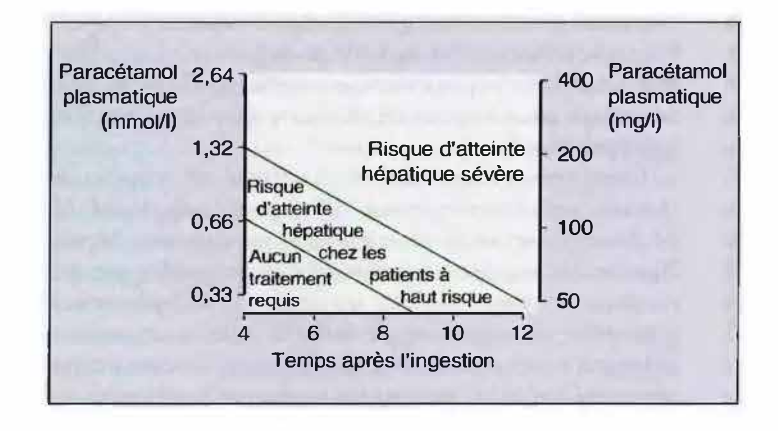


Figure 19.8 Concentrations plasmatiques du paracétamol et pronostic de l'intoxication correspondante. Un traitement spécifique est indiqué si la concentration se situe au-dessus de la ligne reliant les points 1,32 mmol/l à 4 h et 0,33 mmol/l à 12 h. Pour les patients à haut risque (voir le texte), on peut considérer des valeurs plus basses.

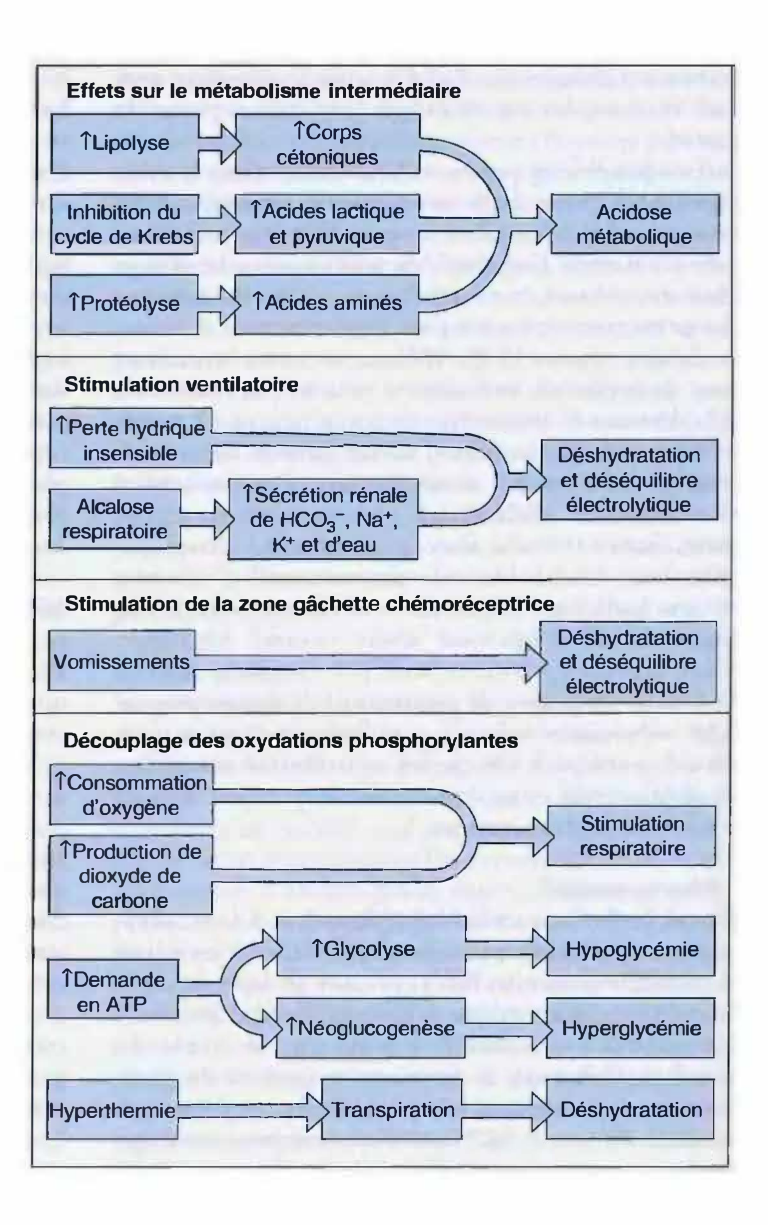


Figure 19.9 Physiopathologie de l'intoxication par les salicylés.

forme inchangée ; les autres métabolites correspondent à différents composés conjugués. Les voies de conjugaison sont saturables et, une fois saturées, l'excrétion urinaire devient la voie principale d'excrétion du principe actif. Si l'urine est acide, l'acide salicylique n'est pas ionisé, et ce qui est filtré par les glomérules est réabsorbé au niveau tubulaire. Si l'urine est alcaline, l'acide salicylique est sous forme ionisée : sa réabsorption tubulaire diminue et l'excrétion urinaire augmente. Cela constitue les fondements de l'alcalinisation par perfusions de bicarbonate de sodium dans le traitement de l'intoxication par les salicylés. Cependant, ce protocole est en lui-même potentiellement dangereux et exige un suivi attentif. Il ne devrait pas être mis en place si le patient est déjà en alcalose ou si le pH urinaire est supérieur à 8, l'objectif étant de maintenir un pH urinaire supérieur à 7,5 pendant le traitement. La supplémentation potassique est nécessaire (l'hypokaliémie peut gêner l'alcalinisation effective de l'urine) ; la déshydratation et l'hypoglycémie doivent être corrigées, et la balance hydrique, le glucose sanguin, le pH artériel et le pH urinaire régulièrement contrôlés. Il est souvent préconisé de maintenir une perfusion liquidienne conséquente pour promouvoir la diurèse, en évitant cependant une surcharge. Il est de loin beaucoup plus important d'assurer une alcalinisation appropriée de l'urine.

L'absorption intestinale de l'aspirine est lente et le charbon activé est largement utilisé pour la diminuer. La décision de mettre en place ou non ce traitement devrait être fondée sur les faits cliniques mais guidée par les résultats de laboratoire. Le maintien d'une hydratation appropriée et les mesures générales de soutien sont essentiels pour tous les patients. L'alcalinisation ne devrait être envisagée que si la concentration plasmatique des salicy-

Cas clinique 19.2

Un étudiant âgé de 20 ans est amené à l'hôpital dans un état de confusion, après avoir été trouvé à la maison par son colocataire avec un flacon d'aspirine vide sur son bureau.

À l'admission, il est en hyperventilation et transpire abondamment. Il est pâle mais pas anémique. Sans qu'il soit très déshydraté, l'intérieur de sa bouche est sec et son haleine cétonique. Ses pulsations sont à 112/min, sa pression sanguine à 110/60 mmHg et sa température à 39,5 °C.

Bilan

Sérum :	Sodium	131 mmol/l
	Potassium	3,2 mmol/l
	Bicarbonates	10 mmol/l
	Urée	10 mmol/l
	Glucose	3,2 mmol/l
	Salicylés	3,9 mmol/l
Sang artériel :		
Ions hydrogène		62 nmol/l (pH 7,20)
Pco_2		3,5 kPa (26 mmHg)
Temps de Quick		18 s (contrôle 14 s)

Commentaires

Les résultats sont compatibles avec les effets des salicylés décrits plus haut. Il y a une acidose, compensée dans une certaine mesure par l'hyperventilation (voir chapitre 3). La perturbation acidobasique initiale (chez l'adulte, mais généralement pas chez l'enfant) est une alcalose ventilatoire due à la stimulation directe du centre respiratoire. Cela est le plus souvent gommé par le développement de l'acidose, mais au cours de la phase d'alcalose, toute excrétion rénale compensatoire de bicarbonates diminuera la capacité de l'organisme de tamponner la charge acide, rendant ainsi l'acidose plus dangereuse.

Les patients présentant un surdosage de salicylés sont rarement comateux ; l'irritabilité est un signe précoce et il peut se développer par la suite hallucinations et delirium. Le tinnitus (acouphène chronique) est parfois le signe prédominant. On pense que l'hyperthermie est due au découplage des oxydations phosphorylantes. Le temps de Quick peut s'allonger, comme dans ce cas, en relation avec la diminution de l'activation hépatique des facteurs de la coagulation. Les salicylés inhibent aussi l'agrégation plaquettaire. Cependant, bien qu'il puisse y avoir un phénomène d'érosion gastrique, dû à l'action directe des salicylés sur la muqueuse gastrique, les saignements importants sont rares dans les intoxications par l'aspirine. Toutefois, un traitement prophylactique par vitamine K est souvent administré.

lés dépasse 3,6 mmol/l (500 mg/l) chez l'adulte et 2,2 mmol/l (300 mg/l) chez l'enfant, plus de 6 h après le surdosage. Si la concentration initiale dépasse 5,1 mmol/l (900 mg/l) et s'il y a une atteinte rénale ou si les tentatives thérapeutiques échouent, l'hémoperfusion ou l'hémodialyse peuvent se révéler nécessaires. La salicylémie doit être contrôlée en cours de traitement pour en vérifier l'efficacité.

Fer

L'intoxication par le fer, bien que moins fréquente que par le passé, survient encore aujourd'hui et entraîne un tableau clinique sévère, particulièrement chez les jeunes enfants. Le fer provoque une nécrose de la muqueuse gastro-intestinale avec hémorragie, accompagnée d'une perte hydroélectrolytique. Les patients sont susceptibles de développer une encéphalopathie et une insuffisance rénale avec collapsus circulatoire, et une nécrose hépatique aiguë peut s'installer chez les patients qui survivent à ces complications.

Une intoxication sévère est signalée par une sidérémie supérieure à 90 µmol/l chez l'enfant, ou 145 µmol/l chez l'adulte. La prise en charge implique l'utilisation de déféroxamine, un agent de chélation du fer, qui en augmente l'excrétion, associée à des mesures générales appropriées.

Plomb

L'intoxication aiguë par le plomb est très rare mais la forme chronique survient plus fréquemment. Chez l'enfant, l'origine peut être une vieille peinture ou des jouets, de même que certains cosmétiques ou spécialités pharmaceutiques d'importation. Chez l'adulte, la plupart des cas sont associés à une exposition professionnelle (par exemple fabrique de batteries, fonderie, destruction de bateaux), et le saturnisme est une maladie professionnelle reconnue. Le plomb se concentre dans les globules rouges et, chez les personnes qui n'y sont pas exposées dans le cadre professionnel, une concentration sanguine de l'ordre de 1,2 µmol/l devrait attirer l'attention. En cas d'exposition professionnelle, la limite supérieure actuellement acceptée pour la plombémie est de 2,9 µmol/l. Une intoxication symptomatique est classiquement associée à des concentrations supérieures à 5 µmol/l, mais chez l'enfant, les symptômes peuvent apparaître à des concentrations plus faibles.

Explorations

Bien que le dosage sanguin du plomb soit la méthode de référence pour le dépistage d'une surexposition, d'autres tests sont parfois utiles. Le plomb interfère avec différentes étapes de la synthèse des porphyrines (voir p. 296) et on peut voir une porphyrinurie (due principalement à la coproporphyrine III) dans l'intoxication au plomb, même s'il ne s'agit pas d'un test très sensible. Un excès d'acide δ-aminolévulinique dans l'urine est également caractéristique mais non spécifique. Un excès de protoporphyrine dans les globules rouges est un indicateur d'exposition plus sensible, mais encore une fois non spécifique, puisqu'il survient aussi dans le déficit en fer. Toutefois, les résultats de ces tests peuvent souligner la nécessiter de doser la plombémie elle-même, ce qui implique parfois un envoi du prélèvement sanguin à un laboratoire spécialisé, si cette analyse n'est pas disponible sur place.

Les laboratoires de biochimie clinique sont de plus en plus souvent impliqués dans le dépistage d'autres toxiques industriels, en particulier les métaux lourds. Les laboratoires spécialisés doivent être capables de proposer des programmes analytiques pour le cadmium et le mercure, aussi bien que pour le plomb.

Signes cliniques et prise en charge

Le saturnisme provoque des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales aiguës. Concernant le système nerveux, une encéphalopathie avec convulsions et altération de l'état de conscience peut conduire au coma et au décès. Dans les cas sévères, généralement dus à une intoxication aiguë, le traitement est à base d'agents chélateurs, par exemple l'acide dimercaptosuccinique (ADMS) ou bien le Ca Na-EDTA, qui provoquent l'élimination du plomb. Pour les personnes asymptomatiques dont les concentrations sanguines indiquent une surexposition, on doit toujours identifier et éliminer la source de plomb ou bien éloigner la personne de la source.

Alcool

Bien qu'il n'y ait pas d'antidote spécifique de l'éthanol, les intoxications médicamenteuses sont souvent compliquées par l'ingestion simultanée d'alcool. Celui-ci

Cas clinique 19.3

Un mécanicien est admis aux urgences, inconscient, après avoir été trouvé dans cet état par son colocataire. Il est extrêmement déprimé depuis le décès de sa compagne dans un accident de la route 2 semaines auparavant. À l'examen, on ne peut le faire sortir de sa torpeur. La température, la pression sanguine et la fréquence cardiaque sont normales mais il est en hyperventilation.

Bilan

Sérum :	(sur automate d'urgence)	
	Sodium	138 mmol/l
	Potassium	5,2 mmol/l
	Bicarbonates	4 mmol/l
	Urée	7,0 mmol/l
	Créatinine	110 µmol/l
	Glucose	4,5 mmol/l
	Calcium	1,5 mmol/l
	Osmolalité	326 mosmol/kg
	(phosphates, protéines, bilan hépatique dans les intervalles de référence)	
	Paracétamol, salicylés : recherche négative	
Sang artériel :	ions hydrogène	104 nmol/l
	P_{CO_2}	2,0 kPa
Urine : négative pour le glucose et les corps cétoniques		

Commentaires

Il y a une acidose métabolique sévère ; l'acidocétose diabétique est exclue en raison de la glycémie normale et de l'absence de cétonurie. L'osmolalité calculée est d'environ 288 mmol/l, ce qui donne un « trou anionique » de 38 mmol/l, suggérant la présence d'autre(s) substance(s) osmotiquement active(s) dans le sang. Une lactatémie aussi élevée serait exceptionnelle dans une acidose lactique. La substance pourrait être l'éthanol (bien que l'acidose de l'intoxication alcoolique soit généralement une acidocétose) ou bien un autre alcool. La clé du diagnostic est donnée par la calcémie abaissée. La combinaison d'une acidose sévère et d'une hypocalcémie est caractéristique d'une intoxication par l'éthylène glycol. Cette substance est métabolisée en différents acides organiques, incluant l'acide oxalique, qui se combine au calcium pour former de l'oxalate de calcium insoluble. Celui-ci précipite dans les tissus, les tubules rénaux et l'urine. Une insuffisance rénale peut en résulter.

L'intoxication par l'éthylène glycol est traitée par un inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase, afin de bloquer le métabolisme de l'éthylène glycol en acides organiques toxiques. L'éthanol était autrefois utilisé dans ce but, mais on lui préfère aujourd'hui le 4-méthyl pyrazole. L'hypocalcémie et l'acidose doivent être traitées. L'hémodialyse est parfois nécessaire dans les cas graves.

potentialise l'action de nombreux principes actifs et le dosage de l'alcoolémie peut fournir une explication à un délai inattendu dans le rétablissement d'un patient.

Les dosages d'alcoolémie peuvent se révéler utiles dans la prise en charge des traumatismes crâniens. Les effets de l'alcool peuvent rendre difficile l'évaluation clinique du traumatisme, mais un taux d'alcool faible indique que le traumatisme crânien en lui-même, plutôt que l'alcool, est la cause de toute déficience neurologique.

Signes cliniques et conséquences

L'alcoolisme chronique est aujourd'hui un problème majeur de santé publique dans de nombreux pays. En plus de ses effets délétères bien connus sur le foie, l'alcoolisme chronique peut affecter de nombreux organes ou tissus de l'organisme. Les conséquences métaboliques comprennent l'hypertriglycéridémie, l'hypoglycémie, l'hypogonadisme, l'hyperuricémie, une forme de maladie de Cushing, un déficit en thiamine et une porphyrie cutanée hépatique. Les dosages d'alcoolémie sont indiqués pour poser le diagnostic.

Il a été suggéré que la mise en évidence d'une concentration en éthanol supérieure à 65 mmol/l (3 g/l), à n'importe quel moment, établissait le diagnostic ; chez un patient asymptomatique, la concentration retenue est de 33 mmol/l (1,5 g/l). L'association d'une élévation de l'activité γ-glutamyl transférase plasmatique et d'une augmentation du volume globulaire moyen constitue un indice caractéristique et sensible d'alcoolisme chronique, bien que pas tout à fait spécifique. Le dosage de la transferrine désialylée (dont la concentration plasmatique augmente dans les abus d'alcool) est de plus en plus proposé dans ce contexte mais, comme pour les autres tests, il y a un nombre significatif de faux négatifs.

Autres toxiques

L'hypothèse d'une intoxication doit toujours être prise en considération chez un patient comateux, sans étiologie évidente. La mesure de l'osmolalité plasmatique et la comparaison avec la valeur calculée peuvent parfois révéler la présence d'une substance étrangère dans le sang, comme le montre le cas clinique 19.3.

L'intoxication par le monoxyde de carbone est diagnostiquée par le dosage de la carboxyhémoglobine (voir p. 292).

DÉPISTAGE DES TOXIQUES

Il a été souligné que lorsqu'un toxique ne possédait pas d'antidote spécifique, la connaissance précise de sa concentration plasmatique ne contribuait pas à la prise en charge du patient. Toutefois, une recherche qualitative, plutôt qu'un dosage quantitatif, paraît souhaitable. Si un patient est hospitalisé, inconscient, sans raison évidente, l'identification d'un toxique peut aider à éliminer les autres étiologies possibles. Elle peut aussi permettre d'anticiper d'éventuelles complications spécifiques ou d'orienter le choix du traitement (par exemple hémofiltration ou dialyse) favorisant l'élimination du toxique.

Le dépistage des toxiques est également nécessaire dans les suspicions de mort encéphalique. Des symptômes de mort cérébrale apparente peuvent être dus à la présence de principes actifs dépresseurs du SNC, et il est essentiel d'éliminer cette éventualité avant de déclarer la mort encéphalique. Lorsque des dosages de toxiques sont réalisés dans un contexte médicolégal, il est fondamental d'assurer une gestion sécurisée de l'ensemble du protocole, de sorte qu'il n'y ait aucun doute sur l'identité des échantillons à analyser.

En cas de suspicion d'homicide, l'identification de tout toxique est vitale et doit être réalisée par un personnel qualifié, officiellement agréé par les autorités judiciaires, qui puisse le cas échéant être sollicité en qualité d'expert.

Tous les laboratoires ne sont pas capables de dépister l'ensemble des substances toxiques. En France et au Royaume-Uni, il y a un ensemble de laboratoires référents qui proposent leurs conseils et leurs compétences analytiques. Il est parfois en effet plus efficace de concentrer l'activité de dépistage dans quelques laboratoires spécialisés. Cette démarche peut être requise pour des raisons médicolégales mais elle est aussi importante pour confirmer quelles substances ont été prises dans un contexte de prescription à des patients dépendants, et pour suivre la compliance aux traitements de la toxicodépendance.

Les échantillons doivent être collectés et adressés au laboratoire le plus proche. L'urine est un milieu de dépistage généralement plus intéressant que le sang, car de nombreux toxiques, ainsi que leurs métabolites, sont rapidement éliminés de la circulation, mais restent à taux élevés dans l'urine. Les échantillons urinaires et sanguins, les aspirations gastriques et tout comprimé ou matière susceptible d'avoir été ingéré doivent être récoltés, soigneusement identifiés et, si l'analyse doit être différée, stockés dans un réfrigérateur ou un congélateur.

En matière de « détournement » de médicaments, d'utilisation occasionnelle ou permanente de drogues, les modes changent. Il en résulte que les laboratoires doivent continuellement actualiser leurs méthodes analytiques et élargir leur gamme de dépistage, pour proposer une prestation de qualité.

Résumé

- Le **suivi des traitements médicamenteux** correspond au dosage des principes actifs, généralement dans le plasma, dans le but de guider la prescription. Il est intéressant pour les médicaments qui ont un indice thérapeutique faible (c'est-à-dire lorsque l'intervalle de concentrations plasmatiques correspondant à l'effet thérapeutique est légèrement inférieur à celui où apparaissent les manifestations de toxicité) et ceux pour lesquels il est difficile d'évaluer l'effet clinique.
- Les principes actifs pour lesquels le suivi médicamenteux est habituel sont la **phénytoïne**, le **lithium**, la **digoxine**, les **antibiotiques de la classe des aminosides**, l'**aminophylline**, la **ciclosporine** et le **tacrolimus**.
- Le suivi n'est **pas indiqué** pour les médicaments dont les effets sont facilement évalués sur le plan clinique ou biologique, ou lorsqu'un médicament à toxicité modérée est notoirement actif aux posologies standard. Il est sans intérêt lorsque l'effet d'un principe actif est dû à un métabolite, sauf si l'on peut déterminer la concentration de celui-ci.
- Les dosages dans les divers milieux biologiques sont également intéressants dans l'exploration et la prise en charge des patients présentant un **surdosage de la substance** considérée ou une **intoxication**. Alors que la prise en charge de nombreuses formes d'intoxications ou de surdosages médicamenteux fait appel à des mesures générales de réanimation, de sorte que l'identification de la substance n'a pas de place prépondérante dans la démarche, le dosage plasmatique peut être extrêmement utile pour les médicaments ou les toxiques qui ont un antidote spécifique, ou lorsqu'il est possible de faciliter leur excrétion. On peut citer par exemple le **paracétamol**, pour lequel l'intérêt d'un traitement préventif des dommages hépatiques par N-acétylcystéine peut être prédit par le taux plasmatique, et l'**aspirine**, pour laquelle la concentration plasmatique des salicylés guide l'alcalinisation qui accélère l'excrétion urinaire.
- Les autres toxiques dont le dosage plasmatique présente un intérêt sont entre autres le **fer** et le **plomb**.
- De nombreux médicaments ou toxiques entraînent des **perturbations métaboliques**, en particulier de l'équilibre acidobasique, de l'homéostasie du glucose et du sodium, de l'eau et du potassium, et les laboratoires de biochimie clinique jouent un rôle important dans la prise en charge des patients qui développent ces anomalies.
- Un autre rôle correspond au dépistage des **toxicomanies**, et au suivi des patients impliqués dans des programmes de traitement de la toxicodépendance.

Chapitre 20

NUTRITION CLINIQUE

INTRODUCTION

Une ration alimentaire équilibrée est indispensable à une croissance et à un développement normaux, et au maintien d'une bonne santé. Les différents nutriments comprennent les protéines, qui fournissent des acides aminés, les substrats énergétiques (glucides et lipides), les sels inorganiques, les vitamines et d'autres éléments indispensables, comme les acides gras essentiels. Les besoins journaliers en ces différents nutriments sont déterminés par de nombreux facteurs, incluant l'âge, le sexe, l'activité physique et la présence éventuelle d'une maladie ; si les besoins d'un individu ne sont pas couverts, un syndrome clinique de carence peut s'installer.

Ce chapitre aborde les aspects pathologiques de quelques syndromes de carence spécifiques, en insistant particulièrement sur le rôle du laboratoire dans leur diagnostic et leur prise en charge. L'implication du laboratoire est aussi discutée par rapport aux patients atteints de, ou à risque de malnutrition généralisée. Le soutien nutritionnel de ces patients peut être mis en œuvre par voie entérale (c'est-à-dire par le tractus digestif, soit par la bouche, soit par une sonde d'alimentation) ou parentérale (par voie intraveineuse, en court-circuitant

l'intestin). Ces traitements nécessitent une collaboration étroite entre le clinicien et le biologiste, en particulier lorsque le malade est en phase aiguë, et qu'un tel soutien est nécessaire à long terme.

Une consommation alimentaire excessive peut également être dangereuse. L'obésité est une affection fréquente dans les civilisations occidentales, et sa prévalence est en augmentation. La cause évidente est une prise énergétique supérieure aux besoins, bien que les facteurs qui contribuent à son développement soient complexes et pas encore tout à fait élucidés. Il y a des preuves de liaison de certaines pathologies fréquentes, comme les maladies cardiovasculaires, l'hypertension et certains cancers, à une consommation excessive ou au contraire insuffisante de différents constituants de notre alimentation.

CARENCES VITAMINIQUES

Les états de carence vitaminique peuvent résulter :

- d'une prise insuffisante (avec des besoins normaux) ;
- d'une altération de l'absorption ;
- d'une altération du métabolisme (si des étapes métaboliques préalables sont nécessaires à l'activité) ;
- d'une augmentation des besoins ;
- d'une augmentation des pertes.

Les fonctions biochimiques de la plupart des vitamines sont bien connues, mais même si un syndrome de carence peut être directement lié à une fonction connue (par exemple l'ostéomalacie dans la carence en vitamine D), ce n'est pas toujours le cas (par exemple le béribéri et l'encéphalopathie de Wernicke dans le déficit en thiamine). Bien que la présentation clinique des états de carence vitaminique spécifiques soit généralement caractéristique, dans la malnutrition généralisée, les carences multiples qui surviennent déterminent un syndrome clinique complexe.

Les syndromes de carence classiques représentent l'étape terminale d'un processus par lequel le déficit vitaminique conduit d'abord à une mobilisation des stocks de l'organisme, ensuite à une déplétion tissulaire, puis à un syndrome biochimique (déficit subclinique) et enfin à un déficit avéré. Les vitamines ont des fonctions essentiellement intracellulaires, et leurs concentrations plasmatiques ne reflètent pas nécessairement leurs concentrations intracellulaires et, donc, leur disponibilité fonctionnelle.

Il en résulte que les concentrations plasmatiques des vitamines ne sont pas toujours des indices fiables du statut vitaminique de l'organisme. Dans les états de carence, les concentrations plasmatiques ont tendance à chuter avant les concentrations tissulaires. Par ailleurs, si on administre une vitamine à un patient carencé, la normalisation de la concentration plasmatique n'est pas nécessairement un bon témoin d'une supplémentation appropriée.

En pratique, les méthodes qui permettent d'évaluer au mieux le statut vitaminique d'un patient dépendent de la vitamine considérée. La diversité des techniques que l'on peut utiliser est illustrée par les exemples donnés dans les paragraphes suivants.

VITAMINES HYDROSOLUBLES

Vitamine B_1 (thiamine)

La thiamine pyrophosphate est un cofacteur du métabolisme du pyruvate et du 2-oxoglutarate en acétyl-CoA et en succinyl-CoA respectivement, et d'une réaction de la voie des pentoses phosphates, catalysée par l'enzyme transcétolase. L'organisme en contient seulement 30 fois plus que les besoins quotidiens. Chez les patients dénutris, un déficit subclinique en thiamine est parfois révélé par des perfusions intraveineuses de glucose, qui augmente les besoins métaboliques en cette vitamine.

La carence en vitamine B_1 entraîne une polyneuropathie sensorielle primaire (béribéri atrophique ou sec), une insuffisance cardiaque (béribéri hydropique ou humide), l'encéphalopathie de Wernicke, caractérisée par une ophtalmoplégie et une ataxie, et qui peut évoluer rapidement vers le coma et la mort, et le syndrome de Korsakoff, caractérisé principalement par une perte de mémoire. Ces différents éléments peuvent survenir isolément ou en association. En Europe, la manifestation la plus fréquente est l'encéphalopathie, principalement chez les alcooliques chroniques, dont l'alimentation est très déséquilibrée.

L'encéphalopathie de Wernicke répond rapidement à la thiamine, et comme cette vitamine est peu onéreuse et non toxique, la réponse thérapeutique peut être utilisée comme moyen diagnostique. Les explorations biologiques sont rarement nécessaires.

Elles ont été très utilisées, autrefois, dans le domaine de la recherche en nutrition, afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques. Une des méthodes consiste en l'administration d'une charge en glucose, suivie du dosage de la concentration plasmatique du pyruvate. Dans le déficit en thiamine, on trouve une augmentation excessive, parce que la vitamine est un cofacteur de la conversion du pyruvate en acétyl-CoA. Cependant, la méthode la plus sensible, qui permet de détecter un déficit subclinique, est la détermination de l'activité transcétolase dans un hémolysat de globules rouges, en mesurant l'activité enzymatique en présence et en l'absence de thiamine pyrophosphate dans le milieu réactionnel. L'activité enzymatique peut être normale dans un déficit subclinique, mais elle augmente après addition de la coenzyme. Si le déficit est évident sur le plan clinique, l'activité basale sera basse.

Une technique similaire peut être appliquée pour évaluer le statut en riboflavine (par mesure de l'activité

Cas clinique 20.1

Une dame âgée, résidant dans une maison de retraite privée, se plaint de difficultés de locomotion, avec paresthésies et engourdissement de ses jambes. Les signes cliniques sont compatibles avec une neuropathie périphérique.

Des bruits ont circulé selon lesquels les pensionnaires n'étaient pas convenablement nourris, et le médecin a prélevé un échantillon sanguin pour détermination de l'activité transcétolase, avant de prescrire à sa patiente une supplémentation vitaminique.

Bilan

Activité transcétolase globulaire :

Sans addition de thiamine pyrophosphate

2,0 mmol/10^9 globules rouges par heure

Après addition de thiamine pyrophosphate

2,4 mmol/10^9 globules rouges par heure

Commentaires

Les symptômes de la patiente se sont améliorés sous supplémentation vitaminique. L'activité transcétolase globulaire (mesurée par diminution de la concentration du substrat, dans les conditions de son métabolisme) est à la limite inférieure de la normale et augmente de 20 % en présence de thiamine pyrophosphate. Ces éléments sont compatibles avec un déficit modéré en thiamine : jusqu'à 14 %, l'augmentation est considérée comme normale ; une augmentation de plus de 25 % indique clairement un déficit. La neuropathie périphérique est un problème clinique fréquent, dont le déficit en thiamine est l'une des causes possibles.

enzymatique glutathion réductase dans les globules rouges, en présence ou en l'absence de vitamine) et en pyridoxine (en déterminant l'activité alanine ou aspartate aminotransférase globulaire, de la même façon). Ces carences vitaminiques (se manifestant dans les deux cas principalement par une stomatite et une chéilite angulaires, et une dermatite) sont rares dans les pays développés mais peuvent se rencontrer parfois chez les alcooliques et les sujets fortement dénutris.

Acide nicotinique

L'acide nicotinique est le précurseur de la nicotinamide. Celle-ci entre dans la composition de la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et de son phosphate (NADP), qui sont essentiels à la glycolyse et aux phosphorylations oxydatives.

Une partie des besoins en acide nicotinique est couverte par la synthèse endogène à partir du tryptophane. Le syndrome de carence, la pellagre (comprenant une éruption cutanée érythémateuse conduisant à une desquamation, des désordres gastro-intestinaux, en particulier des diarrhées, et un syndrome de démence), [illegible]e soit d'une prise alimentaire insuffisante soit d'une diminution de la synthèse. Celle-ci peut se rencontrer dans les tumeurs carcinoïdes, où il y a une augmentation du métabolisme du tryptophane en hydroxy-indoles, avec pour conséquence une disponibilité moindre pour la synthèse d'acide nicotinique, et dans la maladie de Hartnup, une maladie héréditaire rare du transport épithélial des acides aminés neutres, avec une diminution de l'absorption intestinale du tryptophane.

Le statut en acide nicotinique peut être évalué soit par dosage microbiologique de la vitamine dans le plasma, soit par détermination de ses métabolites urinaires.

Acide folique

Un dérivé de l'acide folique est essentiel pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (et donc des acides nucléiques). La carence en acide folique est relativement fréquente ; sa traduction habituelle est une anémie macrocytaire, mégaloblastique. L'acide folique est généralement mesuré par immunodosage, bien que les méthodes microbiologiques aient été largement utilisées par le passé. La concentration dans les globules rouges est un meilleur indicateur du statut en acide folique de l'organisme que la concentration plasmatique.

Il est essentiel de diagnostiquer la cause de l'anémie mégaloblastique avant de la traiter. Prescrire des folates seuls à des patients présentant un déficit en vitamine B_{12} risque d'accélérer ou de majorer les manifestations neurologiques de la carence en vitamine B_{12}.

La prescription d'une supplémentation en folates au cours de la grossesse, afin de diminuer le risque de défaut du tube neural, est abordée plus loin.

Vitamine B_{12}

La vitamine B_{12} correspond à un ensemble de substances étroitement liées, appelées cobalamines, essentielles pour la synthèse des acides nucléiques. La carence peut déterminer une anémie mégaloblastique et des manifestations neurologiques, isolées ou associées. Les manifestations neurologiques sont provoquées par la démyélinisation et comprennent une neuropathie périphérique, une dégénérescence subaiguë combinée de la moelle, une démence et une atrophie optique.

La carence nutritionnelle en cette vitamine est rare, sauf chez les végétariens stricts (végétaliens) : il existe des stocks considérables dans le foie, de sorte que le déficit est rare, même en cas de malabsorption sévère (sauf alitement prolongé). Le déficit en vitamine B_{12} est plus fréquent dans l'anémie pernicieuse. Il s'agit d'une maladie

auto-immune, dans laquelle on rencontre le plus souvent un déficit en facteur intrinsèque, essentiel pour l'absorption intestinale de la vitamine.

La vitamine B_{12} est mesurée dans le plasma par immunodosage. Les tests d'absorption de la vitamine B_{12} sont abordés au chapitre 6.

Vitamine C (acide ascorbique)

L'acide ascorbique est indispensable à l'hydroxylation des résidus de proline au sein de la molécule de collagène, et donc à une structure et une fonction normales de cette protéine. Elle agit en maintenant le fer à l'état réduit (Fe^{2+}) dans l'enzyme d'hydroxylation, et se comporte ainsi comme un antioxydant. Elle facilite également l'absorption intestinale du fer non héminique alimentaire, en le maintenant sous forme Fe^{2+}. Un déficit subclinique en acide ascorbique est souvent présent chez les personnes âgées confinées à leur domicile. La concentration d'ascorbate dans le plasma reflète la prise alimentaire récente, mais n'est pas un bon témoin des stocks tissulaires. Ceux-ci sont mieux évalués par la concentration d'acide ascorbique dans les leucocytes. En pratique, ce dosage est rarement nécessaire, dans la mesure où l'acide ascorbique est peu onéreux et non toxique, de sorte que la réponse thérapeutique à une supplémentation vitaminique est le moyen le plus simple de confirmer une suspicion de déficit en vitamine C.

Cas clinique 20.2

Une veuve âgée de 80 ans est hospitalisée pour une bronchopneumonie et une évidente autonégligence. Elle vit seule avec plusieurs chats, et le voisin qui a appelé le médecin dit qu'elle dépense la plus grande partie de sa pension pour ses animaux familiers. À l'examen clinique, on met en évidence d'importantes hémorragies périfolliculaires et on pose un diagnostic de scorbut. On lui donne de l'acide ascorbique (11 mg/kg poids corporel par jour) et on mesure l'excrétion urinaire d'ascorbate. Une petite augmentation est notée seulement après 8 jours de traitement.

Commentaires

Chez une personne présentant des stocks tissulaires normaux, l'acide ascorbique ingéré en excès est rapidement éliminé dans l'urine. Chez un patient présentant une carence, la vitamine est retenue jusqu'à ce que les stocks tissulaires soient reconstitués : dans un déficit sévère, la reconstitution des stocks peut prendre plus d'une semaine et il faut noter que ce test ne donne qu'une confirmation rétrospective du diagnostic.

VITAMINES LIPOSOLUBLES

Vitamine A

Cette vitamine est un constituant d'un pigment rétinien, la rhodopsine. Elle est également indispensable à la synthèse normale des mucopolysaccharides et à la croissance des tissus épithéliaux. Un déficit modéré entraîne une héméralopie, tandis que dans les cas plus sévères, des troubles dégénératifs de l'œil peuvent conduire à une perte totale de la vision. Le foie contient normalement des stocks considérables de vitamine A et le déficit est rare dans les pays industrialisés. Il représente cependant une cause importante de cécité dans de nombreuses régions du monde.

La vitamine A est présente dans l'alimentation et peut également être synthétisée à partir des carotènes alimentaires. Elle peut être dosée dans le plasma, dans lequel elle est transportée en liaison à la préalbumine et à une protéine spécifique, la *retinol-binding globulin*. Une faible concentration en protéines porteuses peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de vitamine A, et affecter la délivrance aux tissus, même si les stocks hépatiques sont suffisants. L'évaluation du statut en vitamine A est rarement nécessaire en pratique, dans la mesure où le déficit est rare dans le monde occidental. Dans les zones où le déficit est endémique, le diagnostic repose généralement sur des arguments cliniques, et l'accès aux méthodes de diagnostic biologique de confirmation n'est pas toujours possible.

Vitamine D

La vitamine D est obtenue par synthèse endogène, par action des rayons ultraviolets sur le 7-déhydrocholestérol au niveau cutané, conduisant au cholécalciférol (vitamine D_3), et par l'alimentation. La vitamine D d'origine alimentaire est essentiellement la vitamine D_2 (ergocalciférol) ; les seules sources alimentaires significatives sont les poissons et quelques margarines, enrichies artificiellement en vitamine D. Les vitamines D_2 et D_3 subissent les mêmes transformations métaboliques dans l'organisme et ont les mêmes propriétés physiologiques. Pour cette raison, les termes « cholécalciférol » et « vitamine D » sont souvent utilisés indifféremment pour désigner les deux formes de la vitamine.

Chez la plupart des gens, la synthèse endogène est la source principale de vitamine D. Les carences de privation (alimentaires) sont plus fréquentes chez les personnes qui présentent par ailleurs une diminution de la synthèse endogène, comme les personnes âgées obligées de rester à domicile. On les rencontre aussi chez les personnes d'origine sud-asiatique, en particulier les femmes, chez qui les effets d'une consommation insuffisante peuvent être exacerbés par un manque d'exposition au soleil,

dû au port de leurs vêtements traditionnels. La liaison intestinale du calcium aux phytates alimentaires peut aussi contribuer à l'ostéomalacie à laquelle elles sont prédisposées. Le lait maternel contient relativement peu de vitamine D et les enfants ont un risque de carence en vitamine D, en particulier en cas de prématurité (la vitamine D passe la barrière placentaire surtout au dernier trimestre de la grossesse) ou si la mère présente un déficit en vitamine D.

Le cholécalciférol a peu d'activité physiologique par lui-même. Il est d'abord hydroxylé dans le foie en 25-hydroxycholécalciférol (25-HCC, calcidiol) et ensuite dans le rein en 1,25-dihydroxycholécalciférol (1,25-DHCC, calcitriol). Ces métabolites sont transportés dans la circulation par une protéine porteuse spécifique. Le calcitriol est une hormone essentielle à l'homéostasie calcique ; ses effets et le contrôle de sa synthèse sont abordés au chapitre 12.

Le statut en vitamine D peut être évalué au laboratoire par le dosage de la concentration plasmatique du calcidiol, le métabolite circulant principal. Celui-ci subit des variations saisonnières, et il est ainsi plus élevé en été qu'en hiver.

Une diminution de la synthèse ou de l'apport alimentaire de la vitamine D provoque le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Les autres étiologies comprennent des perturbations du métabolisme du cholécalciférol et la malabsorption. Les signes cliniques du rachitisme et de l'ostéomalacie sont détaillés au chapitre 15.

Vitamine K

La vitamine K est nécessaire à la γ-carboxylation des résidus glutamate des facteurs de la coagulation II (prothrombine), VII, IX et X. Ce phénomène confère l'activité physiologique en permettant la liaison du calcium aux protéines. Le déficit en vitamine K entraîne une élévation du temps de Quick, qui représente une approche fonctionnelle de l'activité des facteurs de la coagulation vitaminodépendants. Ces facteurs sont synthétisés dans le foie et le temps de Quick est aussi un test fonctionnel hépatique. Son utilisation la plus fréquente correspond au suivi des patients sous traitement anticoagulant par les antagonistes de la vitamine K (par exemple la warfarine).

Vitamine E

La vitamine E (tocophérol) est un antioxydant puissant, en particulier au niveau des membranes cellulaires, qui protège les résidus d'acides gras insaturés contre l'attaque des radicaux libres. Un déficit clinique peut survenir dans la malabsorption sévère, notamment chez les enfants. La traduction est une anémie hémolytique et un dysfonctionnement neurologique.

VITAMINOTHÉRAPIE

En plus du rôle bien connu de micronutriments essentiels, il y a des arguments en faveur d'une prise de certaines vitamines en quantités supraphysiologiques, avec des effets bénéfiques. Le terme « nutraceutiques » a été employé pour désigner les nutriments utilisés à des fins pharmacologiques. Par exemple, une supplémentation en acide folique, prise très précocement au cours de la grossesse, a entraîné une diminution du risque (mais non une abolition) de défaut du tube neural chez le fœtus.

La vitamine E est un antioxydant. On sait que l'athérogénicité du cholestérol LDL est augmentée par les phénomènes d'oxydation, et la possibilité qu'une supplémentation alimentaire en vitamine E puisse réduire le risque de maladies cardiovasculaires a suscité un intérêt considérable, mais cette tendance n'a pas été confirmée par les essais cliniques. Toutefois, l'hypothèse que la vitamine E et d'autres antioxydants (par exemple la vitamine C, le sélénium, le β-carotène et les flavonoïdes alimentaires) puissent être des facteurs de protection contre d'autres maladies continue de susciter bien des recherches. Cependant, une prise importante de vitamines n'est pas sans risque : les vitamines A et D en excès sont toxiques, et même les vitamines hydrosolubles (dont une partie est excrétée dans l'urine) peuvent être néfastes en grandes quantités. Par exemple, la pyridoxine, utilisée dans la prophylaxie du syndrome prémenstruel, peut être neurotoxique quand elle est prise en trop grandes quantités.

Les prises importantes de vitamines particulières dans la prise en charge de certaines maladies métaboliques héréditaires sont discutées au chapitre 16.

ÉLÉMENTS TRACES

Le maintien d'un bon état de santé nécessite des apports alimentaires appropriés, non seulement en protéines, substrats énergétiques et vitamines, mais aussi en différents sels inorganiques et éléments traces. Les éléments traces sont, par définition, présents dans l'organisme à des concentrations inférieures à 100 parties par million (ppm) ; ils sont mentionnés sur la figure 20.1. Les besoins quotidiens sont tous inférieurs au milligramme et, pour certains d'entre eux, ils sont de l'ordre du microgramme. Par conséquent, les besoins essentiels en certains éléments traces sont difficiles à évaluer.

Carences en éléments traces

Des carences en éléments traces peuvent survenir pour les mêmes raisons générales que les carences vitaminiques.

La carence en élément trace la plus fréquente concerne le fer. Elle est fréquente, même dans les sociétés occidentales, en particulier chez la femme non méno-

Éléments traces dans l'organisme humain	
Éléments	**Fonctions**
Chrome	La carence provoque une intolérance au glucose
Cobalt	Constituant de la vitamine B_{12}
Cuivre	Cofacteur de la cytochrome oxydase
Étain*	?
Fer	Constituant des pigments héminiques
Fluor*	Présent dans l'os et les dents
Iode	Constituant des hormones thyroïdiennes
Manganèse	Cofacteur de plusieurs enzymes
Molybdène	Cofacteur de la xanthine oxydase
Sélénium	Cofacteur de la glutathion peroxydase
Silicium*	Présent dans le cartilage
Zinc	Cofacteur de plusieurs enzymes

Figure 20.1 Éléments traces dans l'organisme humain.
* Indique des éléments présents, mais non essentiels.

pausée. Le déficit en iode provoque un goitre, et s'il est sévère, une hypothyroïdie ; il est aujourd'hui rare dans nos civilisations, mais représente encore un problème dans certaines régions du monde. Pour les autres éléments traces, les déficits sont rares, sauf dans des circonstances particulières. Celles-ci correspondent à la malnutrition sévère, l'alimentation artificielle (particulièrement au long cours), la prématurité et l'existence de pertes excessives (fistules entérocutanées ou diarrhées sévères, par exemple). Dans ces situations, il peut y avoir des déficits multiples, brouillant le tableau clinique et rendant le diagnostic difficile.

Évaluation biologique

Malheureusement, l'évaluation biologique du statut en éléments traces de l'organisme est difficile, parce qu'elle nécessite un équipement spécialisé et une grande compétence technique. Les dosages sont réalisés le plus souvent sur le plasma, mais ils ne reflètent pas de façon précise la concentration de l'élément trace au niveau de son site d'action (généralement intracellulaire). Bien qu'une concentration plasmatique abaissée n'indique pas toujours un déficit tissulaire, celui-ci s'accompagne généralement d'une diminution de la concentration plasmatique, de sorte que lorsque l'on trouve une concentration faible, il est raisonnable d'envisager une supplémentation appropriée. On devrait anticiper l'installation d'un déficit en éléments traces chez les patients à risque et prendre des mesures en conséquence pour éviter sa survenue.

Zinc

Le zinc est un élément trace particulièrement important. Il est indispensable à l'activité de nombreuses enzymes, dont certaines sont impliquées dans la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Les manifestations cliniques du déficit en zinc comprennent des dermatites et un retard à la cicatrisation ; il n'y a, en revanche, aucune preuve qu'une supplémentation en zinc accélère la cicatrisation chez les sujets non déficitaires. Le déficit en zinc est une complication potentielle bien connue de la nutrition artificielle (en particulier parentérale), si un apport suffisant n'est pas assuré. Les patients en situation catabolique, par exemple après un traumatisme ou une chirurgie importante, perdent de grandes quantités de zinc dans l'urine et présentent un risque de carence. On trouve également une carence sévère dans l'acrodermatite entéropathique, caractérisée par un déficit héréditaire de l'absorption intestinale du zinc.

Il faut interpréter les concentrations plasmatiques du zinc avec précaution : le prélèvement sanguin doit être réalisé à jeun, dans la mesure où les taux de zinc peuvent chuter de 20 % après un repas. Des concentrations plasmatiques abaissées ne traduisent pas obligatoirement un déficit : on les rencontre aussi dans des situations comme les pathologies malignes et les affections hépatiques chroniques, sans argument clinique associé de déficit tissulaire. Les concentrations plasmatiques du zinc chutent pendant la phase aiguë de la réponse inflammatoire, en raison de la captation hépatique. Le dosage de la protéine C-réactive (voir p. 230), marqueur d'inflammation aiguë, peut contribuer à l'interprétation de la zincémie. Enfin, dans la mesure où le zinc est largement lié à l'albumine, il faudrait toujours interpréter la concentration plasmatique du zinc par rapport à celle de l'albumine.

Cuivre

Le cuivre est également indispensable à l'activité de certaines enzymes, notamment la cytochrome oxydase et la superoxyde dismutase. Au niveau sanguin, 80–90 % du cuivre se trouvent dans la céruléoplasmine. Le déficit en cuivre est rare ; il se traduit par une anémie et une leucopénie. La maladie de Wilson, affection caractérisée par des dépôts de cuivre en excès dans les tissus, est abordée au chapitre 5.

Sélénium

Le sélénium est le groupement prosthétique de l'enzyme glutathion peroxydase. Celle-ci, associée aux tocophérols (vitamine E), représente une partie du système antioxydant qui protège les membranes et d'autres structures cellulaires fragiles du stress oxydant médié par les radicaux libres. Ces espèces hautement réactives sont générées, par exemple, en conséquence de l'activation de cellules phagocytaires ou de l'exposition aux radiations ionisantes. Le déficit en sélénium résulte en principe seulement d'une consommation insuffisante (il est endé-

mique dans certaines régions de la Chine où le sol est pauvre en sélénium) et a été observé également chez des patients sous alimentation parentérale au long cours. La traduction clinique la plus évidente est la myopathie (en particulier la cardiomyopathie). On peut doser le sélénium dans le plasma mais la mesure de l'activité glutathion peroxydase dans les globules rouges est un meilleur indicateur du statut tissulaire en sélénium.

SOUTIEN NUTRITIONNEL

Les patients qui présentent, ou qui risquent de développer, des carences nutritionnelles ont besoin d'un soutien nutritionnel. Dans le cas de déficits spécifiques, par exemple en vitamine D, une supplémentation alimentaire peut être suffisante. Dans la dénutrition globale, comprenant classiquement une prise inappropriée de protéines, de substrats énergétiques et de micronutriments, un support nutritionnel plus général est requis. Celui-ci peut être apporté par voie entérale (intestinale) chaque fois que cela est possible, mais chez les patients présentant une insuffisance intestinale (voir chapitre 6), la nutrition parentérale (intraveineuse) s'impose.

La dénutrition augmente la morbidité et la mortalité des patients à l'hôpital, où elle est encore trop fréquemment retrouvée. L'évaluation nutritionnelle devrait faire partie des bilans de base systématiques, et le soutien nutritionnel envisagé pour tout patient ne pouvant se nourrir normalement.

Toutes les formes de soutien nutritionnel nécessitent une collaboration étroite entre le laboratoire et l'équipe clinique. Les résultats biologiques peuvent contribuer à la décision d'instaurer un support nutritionnel, et sont indispensables à l'évaluation des besoins et au suivi, afin d'assurer des apports suffisants et d'éviter des complications métaboliques. Il est important de souligner qu'un support nutritionnel est mieux prescrit par une équipe pluridisciplinaire, comprenant, par exemple, un clinicien, un pharmacien, un diététicien, un infirmier spécialisé et, souvent, un biologiste. Une telle équipe peut s'impliquer efficacement dans le suivi de patients hospitalisés aussi bien que de patients en ambulatoire.

Évaluation nutritionnelle

Différentes techniques sont disponibles pour évaluer le statut nutritionnel, comprenant l'enquête alimentaire, les mesures anthropométriques (taille et poids corporels, pli de peau, circonférence du bras), les mesures fonctionnelles (par exemple la force de préhension) et les dosages biologiques, en particulier de certaines protéines plasmatiques.

Le diagnostic de malnutrition sévère ne nécessite pas d'explorations biologiques, dans la mesure où il est évident sur le plan clinique. Ces explorations ne sont pas non plus nécessaires pour confirmer la nécessité d'un support nutritionnel chez les patients à risque, par exemple après une résection importante de l'intestin grêle. Une concentration plasmatique d'albumine inférieure à 30 g/l est souvent considérée comme un critère de malnutrition, mais l'albuminémie est affectée par de nombreux processus pathologiques, et il s'agit donc d'un marqueur peu sensible et non spécifique. Dans un jeûne simple, les concentrations plasmatiques d'albumine peuvent rester dans les limites de l'intervalle de référence pendant plusieurs semaines (la diminution de la synthèse est accompagnée par une diminution de la vitesse du catabolisme), alors que chez des patients présentant un état infectieux ou hypercatabolique, l'albuminémie chute rapidement, en raison du catabolisme accéléré et de la redistribution vers l'extérieur du compartiment vasculaire. Les autres protéines plasmatiques (par exemple la transferrine, la *retinol-binding protein*) ne sont pas supérieures à l'albumine dans l'évaluation du statut nutritionnel. L'association de dosages biochimiques et de mesures anthropométriques sous la forme d'indices pronostiques nutritionnels n'est pas non plus supérieure à une évaluation clinique attentive, documentée, pour déterminer quels patients pourraient tirer profit d'un support nutritionnel.

Modalités du soutien nutritionnel

La nutrition entérale est sans risque, peu onéreuse et généralement plus confortable pour le patient que la nutrition parentérale. Elle est aussi plus physiologique, dans la mesure où les nutriments passent par la circulation portale et ne sont pas délivrés directement dans la circulation systémique, et semble jouer un rôle dans le maintien de la fonction de barrière de l'intestin et dans la prévention du passage de bactéries intestinales dans la circulation. Si les patients ne peuvent pas s'alimenter normalement (par exemple par perte de la capacité de déglutition, suite à un accident vasculaire cérébral ou à une maladie neurologique), un apport nutritionnel sous forme liquide peut être administré par sonde nasogastrique ou, si l'alimentation entérale est nécessaire à plus long terme (quelques jours à quelques semaines), par gastrostomie ou jéjunostomie.

Si les besoins nutritionnels ne sont pas totalement couverts par voie entérale, une supplémentation parentérale est alors nécessaire, et les patients présentant une insuffisance intestinale nécessitent une nutrition parentérale totale (NPT), dans laquelle tous les besoins nutritionnels sont satisfaits par administration intraveineuse d'un mélange d'acides aminés, de glucose, de lipides, de vitamines et de minéraux.

Les causes d'insuffisance intestinale sont résumées au chapitre 6. Chez un patient préalablement bien alimenté, une perte à court terme de la fonction intestinale

(par exemple due à un iléus faisant suite à une chirurgie abdominale) n'est pas une indication de nutrition parentérale, mais, en général, un support nutritionnel devrait être instauré chez tout patient qui n'a pas pu se nourrir normalement sur une période de plus de 5 jours. Chez un patient présentant des carences nutritionnelles, une nutrition parentérale préopératoire (par exemple avant l'opération d'un carcinome de l'œsophage) devrait être instaurée pendant au moins 8–10 jours, si l'on veut améliorer le pronostic. Toutefois, chaque cas est un cas particulier. Les patients présentant une insuffisance intestinale irréversible ont besoin d'un soutien nutritionnel au long cours et, bien que celui-ci soit initié à l'hôpital, il doit être impérativement poursuivi à domicile.

Nutrition parentérale

Dans la nutrition parentérale totale (NPT), tous les besoins nutritionnels du patient sont apportés sous la forme d'une solution stérile, perfusée à débit constant, contrôlé de préférence par une pompe. L'osmolalité élevée des préparations contenant de grandes quantités de glucose, représentant la source d'énergie principale, explique le caractère irritant pour l'endothélium vasculaire, et elles sont souvent perfusées par un cathéter réservé à cet usage, placé dans une veine centrale, afin de permettre une dilution rapide de la solution dans un grand volume sanguin. Cette technique est sans doute préférable pour la NPT à long terme, mais la supplémentation parentérale associée à l'alimentation entérale, ou la NPT à court terme peuvent être administrées par une veine périphérique, en particulier si l'apport énergétique principal est donné sous la forme d'émulsions de lipides (elles sont isotoniques). Les aliments sont perfusés sur 24 h, mais on améliore la mobilité du patient en appliquant des périodes plus courtes ; les patients en NPT à domicile réalisent souvent leurs perfusions sur toute la nuit. Dans ce cas, le débit de perfusion doit être diminué progressivement au cours de la dernière heure, afin d'éviter une hypoglycémie réactionnelle (voir plus loin).

Les besoins nutritionnels des patients doivent être évalués individuellement. Les besoins énergétiques peuvent reposer sur la détermination des besoins de base (calculés, par exemple, par l'équation de Harris-Benedict), modifiés par la prise en compte de facteurs comme la mobilité du patient, un état fiévreux, un état catabolique, etc. (qui augmentent tous la dépense énergétique). En pratique, l'évaluation clinique est généralement appropriée. L'apport énergétique se fait classiquement sous la forme d'un mélange de solution de glucose et d'émulsion de lipides ; celle-ci apporte en plus les acides gras essentiels. Les besoins protéiques sont couverts par un mélange équilibré d'acides L-aminés essentiels et non essentiels ; la posologie d'entretien est environ de 0,15 g/kg de poids corporel, mais des doses plus élevées sont souvent nécessaires pour compenser un déficit préexistant. Toutefois, l'administration de quantités importantes d'acides aminés ne peut pas, en elle-même, inverser un état catabolique, et peut être néfaste, par augmentation de la charge protéique sur les reins, et entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'urée. Les besoins caractéristiques en la plupart des minéraux sont mentionnés sur la figure 20.2, mais ils peuvent être modifiés par de nombreux facteurs. Par exemple, les patients avec des aspirations nasogastriques importantes, des diarrhées ou des fistules ont des besoins en sodium augmentés, alors que ceux-ci sont diminués en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Les micronutriments sont généralement apportés sous forme de mélanges commerciaux prêts à l'emploi, contenant des quantités appropriées, mais on peut être amené à ajouter certains éléments, par exemple la thiamine, le zinc, etc., en fonction des besoins individuels de chaque sujet.

Les complications de l'alimentation parentérale peuvent être divisées en complications liées au cathéter et en complications métaboliques. Les complications liées au cathéter comprennent les problèmes au moment de la mise en place, le risque d'infection, les thromboses veineuses et l'obstruction du cathéter. Il est essentiel de respecter une asepsie rigoureuse au moment de la mise en place du cathéter et du branchement des solutés nutritifs. Les complications métaboliques sont résumées dans la figure 20.3. Elles comprennent des hypo- et des hyperkaliémies, des hyperglycémies, etc. Une hypoglycémie réactionnelle peut survenir en cas d'arrêt brutal de la perfusion. Une hyponatrémie modérée (concentration

Composition journalière standard d'un apport nutritionnel parentéral pour un adulte de 60 kg	
Énergie	1800 kcal (1000 ml de glucose à 20 %, 500 ml d'émulsion lipidique à 20 %)
Protéines	12 g (sous forme d'acides aminés)
Sodium	60–100 mmol
Potassium	60–100 mmol
Calcium	5–10 mmol
Magnésium	5–10 mmol
Phosphate	30 mmol
Eau (volume total)	2,5 l

Figure 20.2 Composition journalière standard d'un apport nutritionnel parentéral pour un adulte de 60 kg. Les besoins précis doivent être déterminés pour chaque individu, sur la base de l'évaluation clinique et des dosages de laboratoire. Le sodium est généralement administré sous forme de chlorure, le potassium sous forme de phosphate acide. Les vitamines et les éléments traces sont donnés habituellement en quantités standard.

Cas clinique 20.3

Une femme âgée de 30 ans, atteinte de maladie de Crohn, est hospitalisée pour des diarrhées sévères et une perte de poids de 7 kg survenue le mois précédent. À l'admission, son poids est de 36 kg. On lui prescrit du lopéramide et de la prednisolone, et on place un cathéter sous-clavier en vue d'une nutrition parentérale. On commence une NPT standard.

Bilan

		À l'admission	Après 24 h de NPT
Sérum :	Sodium	136 mmol/l	132 mmol/l
	Potassium	4,2 mmol/l	2,9 mmol/l
	Phosphate	0,9 mmol/l	0.32 mmol/l
	Créatinine	58 µmol/l	56 µmol/l
	Glucose	4,6 mmol/l	9,2 mmol/l

Commentaires

La chute des concentrations de potassium et de phosphate, malgré un apport apparemment suffisant dans le liquide de perfusion (60 mmol et 30 mmol, respectivement) est fréquente au départ d'une NPT, et résulte de la captation intracellulaire rapide de ces ions, stimulée en partie, pour le potassium, par l'insuline sécrétée en réponse à la charge en glucose et, pour le phosphate, par la recharge en composés énergétiques intracellulaires riches en phosphate. Un suivi biochimique quotidien est indispensable lorsque l'on commence une NPT, pour s'assurer que la supplémentation est suffisante et pour surveiller les complications. L'intolérance au glucose est fréquente chez les patients à fort catabolisme et ceux traités par corticostéroïdes, et il est parfois nécessaire d'injecter de l'insuline pour prévenir les hyperglycémies. Notez aussi la concentration en créatinine à la limite inférieure de la normale, reflétant la fonte musculaire.

du sodium entre 125 et 135 mmol/l) est fréquente chez les patients sous NPT. Elle est souvent multifactorielle et ne constitue pas en elle-même une indication d'augmentation de la quantité de sodium dans la perfusion. La déplétion sodée est confirmée par une natriurie abaissée (pourvu que la fonction rénale soit normale). Une fausse hyponatrémie (voir p. 24) peut survenir si les lipides sont insuffisamment assimilés. Le plasma présente alors un aspect lipémique : si la clairance plasmatique des lipides est normale, il est alors modérément opalescent. En cas de doute, il suffit de doser les triglycérides plasmatiques. Les tests de la fonction hépatique ont parfois un profil anormal, de type cholestatique ; les facteurs favorisants comprennent la stéatose hépatique, due à un apport énergétique supérieur aux besoins, et la stase

Complications métaboliques de la nutrition parentérale
Hyperglycémie
Hypokaliémie/hyperkaliémie
Hyponatrémie/hypernatrémie
Hypophosphatémie
Bilan hépatique perturbé
Acidose
Hypoglycémie (réactionnelle)
Nutrition parentérale à long terme
Affections métaboliques osseuses
Déficits divers

Figure 20.3 Complications métaboliques de la nutrition parentérale, citées approximativement par ordre de fréquence.

biliaire. Ces anomalies sont généralement réversibles chez l'adulte, mais il arrive que des enfants sous NPT développent des dommages hépatiques irréversibles.

Suivi biologique

Un suivi clinique attentif, notamment du poids, de l'équilibre hydroélectrolytique et de la température, est essentiel pendant la nutrition parentérale. La fréquence du suivi biologique dépend de particularités individuelles, incluant la nature de la maladie du patient aussi bien que la nécessité de suivi d'une NPT. Compte tenu de l'automatisation des analyses biologiques, les bilans sont souvent réalisés plus fréquemment qu'il n'ait besoin. Les bilans doivent être plus fréquents dans les premiers jours de la NPT, si l'on a identifié des carences majeures ou si l'état clinique du patient est instable. Chez les patients stables, le suivi peut être moins fréquent ; les patients sous NPT à domicile font un bilan toutes les 6–8 semaines. Un guide de fréquence du suivi est donné à la figure 20.4.

Si la supplémentation est correcte, la balance azotée est neutre (lorsque les patients étaient au préalable bien nourris) ou positive (si les patients étaient dénutris). Les concentrations des protéines plasmatiques répondent aux modifications du statut protéique, mais doivent être interprétées avec précaution dans la mesure où elles sont influencées par d'autres facteurs. L'albumine a une demi-vie longue et sa concentration n'augmente que lentement en réponse à une amélioration de la prise alimentaire. La mesure de l'excrétion azotée dans les urines de 24 h, en témoin de la balance protéique, est un peu fastidieuse sur le plan technique. Comme la majorité de l'azote est excrétée dans l'urine sous forme d'urée, la mesure de l'excrétion de l'urée sur 24 h (en supposant que la fonction rénale du patient est stable) donne une estimation grossière de l'excrétion azotée (500 mmoles

Fréquence du suivi des patients recevant une nutrition parentérale	
Paramètres (plasma/sang)	**Fréquence**
Sodium, potassium, glucose*, phosphate, urée, créatinine	Une fois par jour
Bilan hépatique, calcium, albumine	Deux fois par semaine
Magnésium, numération globulaire, constantes érythrocytaires	Une fois par semaine
Zinc, cuivre	Deux fois par semaine
Sélénium	Une fois par mois

Figure 20.4 Fréquence du suivi biologique pendant la NPT. Tous les paramètres (à l'exception du cuivre et du sélénium, sauf en cas de dénutrition prolongée) doivent être mesurés avant de commencer la NPT, pour servir de référence à la prescription.
* Chez les patients en hyperglycémie, des dosages de glucose plus fréquents sont nécessaires.

d'urée contiennent 14 g d'azote). Toutefois, la proportion d'azote urinaire excrétée sous forme d'urée peut varier considérablement et une partie de l'azote est toujours perdue sous d'autres formes. De plus, il peut y avoir des pertes additionnelles (par exemple de nature protéique, dans l'urine ou par les muqueuses). En pratique, la plupart des patients n'ont besoin d'une nutrition parentérale que sur une courte période (12–14 jours) et l'évaluation précise de la balance azotée n'est pas indispensable. Chez les patients alimentés de cette façon sur de plus longues périodes, on peut utiliser les mesures anthropométriques et, comme l'excrétion urinaire de la créatinine est liée à la masse musculaire, le statut protéique musculaire peut être évalué par le dosage de la créatininurie sur 24 h.

On recommande souvent de réaliser en routine les mesures de l'excrétion urinaire du sodium et du potassium chez les patients sous NPT, mais notre expérience personnelle nous a montré que l'intérêt pratique était très limité. Ces dosages doivent être interprétés par rapport aux entrées et aux circonstances cliniques. Par exemple, la balance du potassium est généralement négative chez les patients à fort catabolisme, mais se positive s'ils passent en phase d'anabolisme.

OBÉSITÉ

Contrairement à une idée largement répandue dans le grand public, l'obésité (définie par un indice de masse corporelle [IMC] [poids/taille^2] supérieur à 30 kg/m^2, l'IMC de référence étant compris entre 20–25 kg/m^2) est rarement la conséquence d'une maladie endocrinienne spécifique. Quelques rares affections hypothalamiques peuvent entraîner une hyperphagie, par interférence avec les centres de la satiété et de la faim, mais bien que les patients présentant un syndrome de Cushing, une hypothyroïdie et parfois un hypogonadisme aient une tendance au surpoids, ils ne sont généralement pas obèses. L'obésité est une affection fréquente dans les pays développés (prévalence de plus de 20 % chez l'adulte au Royaume-Uni). Sa prévalence est en augmentation dans les pays développés (en particulier chez les enfants) et aussi en voie de développement.

Le surpoids et l'obésité sont la conséquence d'apports énergétiques supérieurs aux besoins, et de nombreux facteurs, génétiques, socio-économiques et comportementaux, y contribuent. La connaissance des mécanismes responsables de la prise alimentaire contribue à notre compréhension de ce problème clinique fréquent et permet le développement de différentes approches pharmacologiques, lorsque la prise en charge alimentaire et comportementale a échoué. Des conseils diététiques appropriés, et l'encouragement à maintenir un niveau suffisant d'activité physique aérobie, sont au centre de la prise en charge de l'obésité. Ces modifications doivent être maintenues sur le long terme : une perte de poids trop rapide est invariablement suivie d'une reprise. La motivation personnelle du patient est essentielle. Une prise en charge globale et efficace nécessite une approche pluridisciplinaire, par exemple avec des cliniciens, des diététiciens, des psychologues et des infirmiers. De nombreux patients ont besoin d'un soutien continu et les implications financières sont considérables.

Deux médicaments sont couramment utilisés dans le traitement de l'obésité. Il s'agit de l'orlistat, un inhibiteur de la lipase pancréatique, qui diminue la digestion et donc l'absorption des lipides alimentaires, et de la sibutramine, médicament d'action centrale qui augmente la satiété. La thérapeutique substitutive par la leptine, peptide produit par les adipocytes et impliqué dans le contrôle de l'appétit, a montré son efficacité seulement chez quelques enfants obèses avec un déficit en leptine, mais la majorité des patients obèses présentent de fortes concentrations en leptine (reflétant leur pourcentage élevé de masse grasse), à laquelle ils sont vraisemblablement résistants, et ne répondent donc pas au traitement par la leptine. Une intervention chirurgicale peut être efficace chez les patients présentant une obésité sévère. Il y a deux types de protocoles : ceux, strictement restrictifs, destinés à diminuer la taille de l'estomac et ceux entraînant en plus un certain degré de malabsorption (par exemple par déviation gastrique). Les protocoles par déviation, qui entraînaient une malabsorption, ont été abandonnés en raison d'effets secondaires inacceptables.

Les patients obèses ont souvent une stéatose hépatique modérée, avec des tests hépatiques subnormaux (notamment une élévation des aminotransférases, voir

p. 91). Les autres anomalies associées sont l'hyperuricémie, l'hyperlipidémie et l'intolérance au glucose. L'obésité (en particulier viscérale ou abdominale) est un facteur de risque majeur pour le développement du diabète de type 2. L'obésité entraîne une insulinorésistance, probablement par des mécanismes multiples et pas totalement élucidés, comprenant une action directe de la concentration plasmatique en acides gras non estérifiés sur la fonction β-pancréatique. Il y a une association bien définie entre l'insulinorésistance, l'hypertriglycéridémie à jeun (principalement sous forme de lipoprotéines VLDL), une concentration plasmatique en cholestérol HDL abaissée et l'hypertension. Cette association est appelée « syndrome X », syndrome métabolique ou syndrome de Reaven, et représente un facteur de risque cardiovasculaire majeur.

Résumé

- Les **syndromes de carence nutritionnelle** peuvent correspondre au manque d'un élément spécifique ou bien à un déficit généralisé.
- Des méthodes biologiques spécifiques sont disponibles pour le diagnostic des **carences isolées en vitamines hydrosolubles** mais, à l'exception de celles destinées à l'acide folique et à la vitamine B_{12}, elles sont rarement nécessaires en pratique clinique. Parmi les **vitamines liposolubles**, le déficit en vitamine A est rare dans les pays développés, mais celui en vitamine D, conduisant au rachitisme et à l'ostéomalacie, survient de façon relativement fréquente, en particulier chez les personnes âgées, les prématurés, les patients avec un syndrome de malabsorption et certains groupes ethniques. La carence en vitamine K conduit à des troubles de la coagulation, avec un allongement du temps de Quick.
- Les **carences en minéraux**, dont les besoins sont importants (par exemple sodium, potassium, calcium et magnésium), sont généralement diagnostiquées à partir de l'observation clinique et des résultats des dosages plasmatiques. Il est plus difficile de diagnostiquer des **déficits en éléments traces**, comme le zinc, le manganèse et le cuivre, dans la mesure où leurs concentrations plasmatiques ne reflètent pas précisément l'état des stocks tissulaires.
- Les patients souffrant de **malnutrition globale** présentent des perturbations biochimiques caractéristiques, mais non spécifiques, comme de faibles concentrations plasmatiques d'albumine, de transferrine et d'autres protéines, ainsi qu'une diminution de l'excrétion urinaire de créatinine. Il peut aussi y avoir des signes spécifiques de carences en vitamines ou en éléments traces. Ces patients ont besoin d'un **soutien nutritionnel**. Il doit être apporté par voie entérale, c'est-à-dire par le tube digestif, chaque fois que cela est possible (supplémentation orale ou sonde).
- Chez les patients présentant une **insuffisance intestinale**, l'alimentation est parentérale. Cela implique la perfusion des nutriments par voie intraveineuse, et présente certains inconvénients. Il y a un risque de complications métaboliques, par exemple hyperglycémie, hypophosphatémie et hypo- ou hyperkaliémie, qui peuvent être prévenues par un suivi biochimique régulier. Le suivi biochimique et clinique est aussi nécessaire pour suivre la réponse du patient au traitement.
- Quelques nutriments essentiels peuvent être dangereux s'ils sont pris en excès ; si l'apport énergétique global d'un individu est supérieur aux besoins, l'**obésité** s'installe. L'obésité peut entraîner une stéatose hépatique et une hyperlipidémie, et représente un facteur de risque important de développement d'un diabète de type 2.

Chapitre 21

BIOCHIMIE CLINIQUE DU VIEILLISSEMENT ET DE L'ENFANCE

VIEILLISSEMENT : INTRODUCTION

L'exploration et la prise en charge des maladies chez la personne âgée posent un certain nombre de problèmes spécifiques, tant pour le médecin que pour le biologiste. Ceux-ci incluent :

- l'émergence de pathologies particulières ;
- l'émergence de présentations cliniques particulières ;
- l'altération des fonctions physiologiques avec l'âge ;
- des modifications des valeurs de référence.

Il n'y a pas de définition précise de ce que l'on qualifie de « vieillesse » : les modifications des fonctions physiologiques rencontrées chez les personnes âgées ne sont que faiblement corrélées avec l'âge chronologique et peuvent survenir de façon beaucoup plus précoce chez les sujets atteints de vieillissement prématuré (par exemple la progeria). Cependant, de nombreuses situations pathologiques sont plus fréquentes chez le vieillard que chez l'adulte jeune ; quelques exemples concernant plus particulièrement la biochimie clinique sont le diabète sucré (voir chapitre 11), la maladie de Paget (voir p. 266) et les affections thyroïdiennes (voir p. 168). De plus, la présentation clinique des diverses pathologies survenant chez les personnes âgées peut être différente de celle observée chez les individus plus jeunes. Ainsi, l'infarctus du myocarde se traduit souvent de façon atypique, suite à la

Cas clinique 21.1

Un médecin généraliste est appelé auprès d'un patient jusque-là valide, pensionnaire d'une maison de retraite. Le patient a développé 2 h auparavant un problème respiratoire aigu, peu après son petit-déjeuner, avec une toux grasse et des crachats blanchâtres. Il se plaint également d'étourdissement, mais ne parle pas de douleur thoracique.

À l'examen, le médecin entend des crépitations étendues sur toute l'aire pulmonaire ; sa pression sanguine est à 120/70 mmHg alors qu'elle était à 150/90 mmHg lors de la dernière visite du médecin, 2 mois auparavant.

Le patient est placé sous diurétique, ce qui lui apporte un véritable soulagement. Un ECG montre des modifications du tracé compatibles avec un infarctus du myocarde récent. Le médecin prélève un échantillon sanguin pour la détermination de l'activité créatine-kinase et sa surprise est grande lorsque le laboratoire lui téléphone pour lui dire que le résultat est normal.

Commentaires

Les difficultés respiratoires, la toux et les crépitations sont des signes cliniques caractéristiques d'insuffisance ventriculaire gauche. Une cause probable de ces symptômes, ainsi que de la chute de la pression sanguine, est l'infarctus du myocarde : la douleur thoracique n'est pas toujours présente, en particulier chez la personne âgée. Le médecin généraliste ne devrait pas être surpris de la normalité de l'activité créatine-kinase : le prélèvement sanguin a été effectué trop précocement après le début de l'infarctus hypothétique. Le biochimiste clinicien lui conseille de réaliser un autre prélèvement ultérieurement ; il est réalisé 26 h après le début des symptômes et l'activité créatine-kinase est alors clairement augmentée, à 280 U/l.

diminution du flux sanguin cérébral, plutôt que sous la forme classique d'une douleur thoracique ; les manifestations cliniques inaugurales du diabète sucré peuvent être celles de ses complications, par exemple des ulcérations ischémiques, plutôt que la polyurie et la soif. Les cas cliniques 21.1 à 21.4 illustrent de façon détaillée ces problèmes.

Certaines fonctions organiques diminuent avec l'âge ; bien que ce ne soit pas manifeste chez l'individu sain, la diminution de la capacité de réserve qui s'ensuit peut s'exprimer cliniquement, même au décours d'une pathologie modérée. De plus, c'est aussi dans ce contexte qu'une altération fonctionnelle peut être accélérée. Par exemple, le débit de filtration glomérulaire diminue avec l'âge, ainsi que la clairance de la créatinine. Cependant, la créatinine plasmatique varie peu car la production de créatinine diminue aussi avec l'âge ; cela traduit une diminution de la masse musculaire et souvent aussi de la ration alimentaire. En dépit de la diminution du débit de filtration glomérulaire, la fonction rénale reste suffisante pour maintenir une homéostasie normale, mais elle peut être insuffisante pour assurer l'excrétion complète d'un médicament ou pour compenser toute diminution future de la filtration glomérulaire sans perturber l'homéostasie.

Les personnes âgées, particulièrement si elles sont à mobilité réduite ou si elles vivent seules, peuvent avoir des carences nutritionnelles. Enfin, elles prennent plus

Cas clinique 21.2

Une femme âgée consulte pour une aggravation de son insuffisance cardiaque congestive. Elle est traitée par digoxine et diurétique thiazidique.

Bilan

Sérum :	Digoxine (12 h après la dernière prise)	3,2 nmol/l
	Potassium	3,0 mmol/l
	Urée	11,2 mmol/l
	Créatinine	160 µmol/l

Commentaires

Les interactions médicamenteuses sont une source de problèmes à tout âge, mais particulièrement chez la personne âgée. Une aggravation de l'insuffisance cardiaque chez une patiente traitée par digoxine doit faire suspecter un surdosage en digoxine. La concentration trouvée est tout à fait compatible avec cette notion et la toxicité de la digoxine est majorée par l'hypokaliémie ; les diurétiques thiazidiques en sont une cause importante. La créatininémie élevée indique une altération de la fonction rénale ; celle-ci peut affecter l'excrétion de la digoxine et conduire à son accumulation dans le plasma (voir aussi le cas clinique 2.7).

Les diurétiques de l'anse et l'utilisation excessive de laxatifs sont aussi souvent responsables d'hypokaliémie chez la personne âgée.

Cas clinique 21.3

Une femme âgée de 70 ans consulte pour un ulcère douloureux au niveau de la plante du pied gauche. À l'examen, son pied gauche est froid et d'apparence ischémique : les pouls fémoraux sont imperceptibles de chaque côté.

Ses urines contiennent des traces de glucose et un bilan biochimique révèle une glycémie à 15 mmol/l, en dépit de l'absence de soif et de polyurie. Lorsque l'on contrôle la glycémie à jeun, celle-ci est à 9,2 mmol/l.

Commentaires

Chez cette patiente, la glycémie aléatoire suggère très fortement un diabète sucré, dont le diagnostic est confirmé par le deuxième prélèvement.

Il faut bien noter que, lorsque les signes cardinaux sont absents, le diagnostic de diabète suppose la mise en évidence d'une glycémie élevée sur deux prélèvements distincts (voir p. 191).

La soif et la polyurie, caractéristiques du diabète, peuvent être absentes, particulièrement chez la personne âgée, qui présente souvent une élévation du seuil rénal du glucose en conséquence de la diminution du débit de filtration glomérulaire. Il peut s'agir seulement d'un signe d'altération de la fonction rénale avec l'âge mais qui, aggravé par une pathologie rénale coexistante, peut correspondre à une complication du diabète.

souvent des médicaments que les jeunes et, du fait de la polymédication, sont davantage exposées aux effets secondaires, en dehors des effets thérapeutiques attendus.

VALEURS DE RÉFÉRENCE

Ces modifications des fonctions physiologiques signifient que les intervalles de référence utilisés chez l'adulte sain peuvent ne pas être applicables chez les personnes âgées, dans la mesure où l'augmentation de l'incidence de nombreuses maladies avec l'âge rend difficile l'obtention de valeurs chez l'individu sain. Idéalement, les laboratoires devraient constituer des tables de valeurs de référence en fonction de l'âge, pour les variables « âge-dépendantes » (quand cela est approprié, ce qui n'est pas le cas, par exemple pour le glucose) (figure 21.1), mais cela n'est pas toujours réalisé en pratique.

Cas clinique 21.4

Une personne âgée est admise à l'hôpital après avoir fait une chute à son domicile et s'être fracturée le col du fémur. Elle vit en solitaire et ne sort que très rarement, utilisant les services d'une association pour faire ses courses.

En plus de la fracture, la radiographie montre des signes caractéristiques d'ostéomalacie.

Bilan

Sérum :	Calcium	1,75 mmol/l
	Phosphate	0,70 mmol/l
	Phosphatase alcaline	440 U/l
	Albumine	30 g/l

Sa fracture est résolue par arthroplastie. Après l'opération, un étudiant en médecine note l'histoire de la patiente et découvre qu'elle était depuis peu constipée, avec présence de sang dans les selles. Il trouve une hépatomégalie, et un lavement baryté révèle un carcinome sténosant du côlon sigmoïde. On réalise une laparotomie et la tumeur est enlevée, mais le foie présente de nombreuses métastases. La détermination des isoenzymes de la phosphatase alcaline montre à la fois une augmentation des isoformes osseuses et hépatiques.

Commentaires

La calcémie abaissée (même après prise en compte du taux d'albumine bas), la phosphatémie modérément abaissée (reflet de l'hyperparathyroïdie secondaire) et l'activité phosphatase alcaline élevée (traduisant l'augmentation de l'activité ostéoblastique) sont caractéristiques de l'ostéomalacie. Celle-ci est plus fréquente chez la personne âgée et la combinaison d'une mauvaise nutrition (ce que traduit le taux d'albumine abaissé) et d'une diminution de la synthèse endogène de vitamine D (due à un manque d'exposition au soleil) peut être importante dans sa pathogenèse. La concentration plasmatique en 25-hydroxycholécalciférol est classiquement basse. Les signes radiologiques caractéristiques ne sont pas systématiquement présents : il est indispensable de réaliser un examen histologique d'une biopsie osseuse pour poser le diagnostic, mais il s'agit d'une technique spécialisée, vulnérante et, en pratique, le diagnostic est souvent confirmé par la réponse au traitement par la vitamine D. On peut être atteint de plusieurs pathologies à tout âge, mais cette situation est plus fréquente chez la personne âgée.

On peut consulter à ce sujet d'autres cas cliniques p. 26, 55 et 162.

Constituants plasmatiques dont les valeurs se modifient avec l'âge	
Cholestérol	Augmente progressivement à l'âge adulte
Glucose	Augmente (la tolérance au glucose diminue avec l'âge)
Phosphatase alcaline	Augmente
Acide urique	Augmente
Protéines totales	Diminuent (diminution modérée probablement liée à la baisse de la ration protéique alimentaire)
Albumine	Diminue (comme les protéines totales)

Figure 21.1 Constituants plasmatiques dont les valeurs se modifient avec l'âge.

Ce problème est illustré par l'exemple de l'activité phosphatase alcaline. Chez la personne âgée, les causes classiques d'élévation de l'activité de cette enzyme dans le plasma comprennent les pathologies tumorales avec métastases osseuses ou hépatiques, l'ostéomalacie et la maladie de Paget. Au Royaume-Uni, la prévalence de la maladie de Paget dépasse 5 % chez les personnes de plus de 60 ans. De nombreuses formes sont modérées ou cliniquement silencieuses, et découvertes seulement par l'élévation de l'activité phosphatase alcaline plasmatique, à l'occasion d'un bilan biochimique de routine. Les patients atteints de maladie de Paget et asymptomatiques n'ont pas besoin de traitement, et les programmes de dépistage ne présentent un intérêt que si l'on trouve des valeurs anormales. Des facteurs économiques peuvent être limitants pour l'application générale de tels dispositifs. Dans la plupart des laboratoires, l'attitude pratique est de considérer qu'en l'absence de toute manifestation clinique ou biologique autre de la maladie, une élévation de l'activité phosphatase alcaline chez la personne âgée, qui reste inférieure à une fois et demie la limite supérieure de l'intervalle de référence chez l'adulte jeune, ne justifie pas d'examen complémentaire.

DÉPISTAGE

La prévalence élevée de nombreuses maladies chez les personnes âgées est un argument en faveur de la mise en place de programmes de dépistage. Si une pathologie présente une prévalence élevée dans la population, la valeur prédictive positive d'un examen biologique est beaucoup plus importante que dans le cas inverse (voir chapitre 1). De tels bilans de dépistage peuvent être réalisés dans les services ou hôpitaux gériatriques ou lors de l'admission à l'hôpital. Les paramètres biochimiques constituant ces bilans (figure 21.2) devraient refléter les

Paramètres biochimiques utilisés dans les bilans de dépistage chez la personne âgée

Paramètres	Perturbations fréquemment observées
Potassium plasmatique	Hypokaliémie (diurétiques et laxatifs) Hyperkaliémie (diurétiques épargnants potassiques sur une fonction rénale altérée)
Créatinine plasmatique	Augmentée (insuffisance rénale)
Calcium plasmatique	Hypercalcémie (hyperparathyroïdie) Hypocalcémie (ostéomalacie)
Phosphatase alcaline plasmatique	Augmentée (ostéomalacie, maladie de Paget et pathologies tumorales)
Glucose plasmatique*	Augmenté (diabète sucré)
TSH et T4l plasmatiques	Hypothyroïdie et hyperthyroïdie
Recherche de sang dans les selles	Carcinome du gros intestin

Figure 21.2 Paramètres biochimiques utilisés dans les bilans de dépistage chez la personne âgée.
* La sensibilité de la glycosurie dans le dépistage du diabète est plus faible chez la personne âgée parce que le seuil rénal du glucose est généralement plus élevé que chez les individus jeunes.

pathologies intéressant cette tranche d'âge, dont quelques exemples ont été donnés plus haut. Le potassium plasmatique est compris dedans car les diurétiques sont souvent prescrits aux personnes âgées et, en fonction de la molécule, ils peuvent déterminer une hypo- ou une hyperkaliémie. On doit toujours avoir à l'esprit l'interférence possible d'une pathologie intercurrente sur les tests d'exploration de la fonction thyroïdienne. Les résultats de ces examens peuvent suggérer à tort une pathologie thyroïdienne chez un patient présentant un état pathologique sans relation (syndrome de basse T3) et il est préférable d'éviter ce type d'exploration à ce moment-là.

ENFANCE : INTRODUCTION

Les enfants, de la même manière que les personnes âgées, posent des problèmes spécifiques au biochimiste clinicien. Le plus évident est celui relatif au recueil du prélèvement sanguin. Pour les tout-petits, il est essentiel d'appliquer des méthodes analytiques qui utilisent les volumes de plasma les plus faibles possibles, ce qui implique en général un équipement particulier. De faibles quantités de sang capillaire peuvent être recueillies facilement par piqûre au niveau du talon, mais cela doit être réalisé par un personnel expérimenté et les résultats obtenus peuvent être affectés par l'hémolyse ou par une contamination par les liquides tissulaires.

Il est difficile d'obtenir des recueils urinaires complets et bien définis dans le temps chez l'enfant. Il peut être plus précis de rapporter les concentrations urinaires des différents analytes à celle de la créatinine.

Dans la période immédiatement néonatale, la concentration de différents paramètres biologiques de l'enfant peut encore refléter le métabolisme maternel, et ne pas traduire la fonctionnalité d'organes relativement immatures. La pharmacocinétique peut également différer en période néonatale, en comparaison des autres enfants ou des adultes. Certaines pathologies s'expriment exclusivement, ou de façon prédominante, au cours de cette période ; citons par exemple la plupart des pathologies congénitales et des erreurs innées du métabolisme (voir chapitre 16). D'autres s'expriment à tout moment de l'enfance, notamment les troubles de la croissance et du développement sexuel.

La médecine pédiatrique ne commence plus seulement après la naissance de l'enfant. Il devient aujourd'hui possible de traiter certains problèmes fœtaux in utero, et les laboratoires de biochimie clinique doivent s'adapter à cette évolution.

Dans un ouvrage comme celui-ci, il n'est possible que de souligner les aspects les plus importants de l'interaction entre la pédiatrie et la biochimie clinique. Le lecteur qui souhaiterait des informations plus précises se reportera aux traités spécialisés correspondants.

VALEURS DE RÉFÉRENCE

Chez le nouveau-né, les intervalles de référence de certains paramètres peuvent être différents de ceux de l'adulte (figure 21.3) et varier au cours de l'enfance ; les concentrations de divers analytes, en particulier le phosphate et le calcium, sont influencées par l'alimentation. Tout résultat doit être interprété à la lumière de valeurs de référence correspondant à l'âge de l'enfant. Les variations liées à l'âge de l'activité phosphatase alcaline et des immunoglobulines plasmatiques sont discutées au chapitre 13. La clairance de la créatinine doit être corrigée par rapport à la surface corporelle de l'enfant, qui augmente au fur et à mesure de la croissance.

DÉPISTAGE

Les programmes bien établis de dépistage néonatal de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale sont abordés au chapitre 16. Les progrès dans l'identification des mutations responsables de différentes erreurs innées du métabolisme, associés au développement des techniques d'obtention et d'analyse de l'ADN fœtal, ont permis d'améliorer considérablement le dépistage anténatal, particulièrement dans le cas des grossesses à risque (par exemple quand il y a un très fort contexte familial pour une pathologie donnée).

Paramètres usuels dont les valeurs de références sont différentes chez l'enfant

Paramètres	Variations observées
Potassium plasmatique	Valeur moyenne et limite haute plus élevées chez le nouveau-né
Calcium plasmatique	Plus élevé à la naissance ; valeurs normales adultes en 72 h
Phosphate plasmatique	Plus élevé à la naissance, puis diminue mais reste supérieur aux valeurs adultes pendant l'enfance ; augmente à la puberte puis diminue pour atteindre les valeurs adultes
Phosphatase alcaline plasmatique	Comme le phosphate

Figure 21.3 Paramètres usuels dont les valeurs de référence sont différentes chez l'enfant.

PATHOLOGIES INFANTILES

Hypoglycémie néonatale

Ce contexte pathologique important est abordé au chapitre 11. Il survient plus particulièrement chez les enfants prématurés ou à petit poids de naissance, les enfants nés de mères diabétiques, et les enfants malades ou présentant des problèmes de nutrition. Dans ces différents cas, des dosages de glycémie devraient être réalisés toutes les 4 h les premières 48 h et par la suite selon une périodicité appropriée au suivi du traitement s'il y a eu une hypoglycémie. Une hypoglycémie persistante ou la nécessité de maintenir un débit de perfusion glucosée supérieur à 10 mg/kg de poids corporel/min pour prévenir l'hypoglycémie devraient orienter les recherches vers une pathologie métabolique ou endocrinienne (voir figure 11.14).

Hypocalcémie et hypomagnésémie néonatales

Les signes cliniques d'hypoglycémie comprennent l'irritabilité, les tremblements et les convulsions. Si la glycémie de l'enfant n'est pas abaissée, une hypocalcémie, qui se traduit par des manifestations similaires, peut être suspectée.

La concentration plasmatique en calcium, qui est plus élevée à la naissance (jusqu'à 3,00 mmol/l) que chez l'adulte sain, diminue rapidement, puis augmente pour atteindre les valeurs adultes au 3e ou au 4e jour de la vie. L'hypocalcémie transitoire, physiologique, est rarement symptomatique mais tend à s'exacerber, et peut être alors symptomatique, chez les prématurés, les enfants issus de mères diabétiques ou après hypoxie néonatale. Elle peut être prévenue par un apport approprié en calcium ; si

l'alimentation n'est pas encore orale, une perfusion de calcium peut être nécessaire.

L'hypocalcémie survenant 2 ou 3 jours après la naissance est peu fréquente. Quelques étiologies sont données figure 21.4. La plupart de ces pathologies sont abordées au chapitre 12. L'hypocalcémie est une complication potentielle de l'exsanguino-transfusion (les processus de coagulation du sang des donneurs sont bloqués par des agents de chélation du calcium) et peut être prévenue par administration de calcium en cours de transfusion.

L'hypocalcémie s'accompagne souvent d'hypomagnésémie, et une supplémentation en magnésium doit être associée au calcium dans le traitement de l'hypocalcémie. Si on n'associe pas de magnésium, l'hypocalcémie résiste souvent au traitement. L'hypomagnésémie isolée est rare ; elle est plus fréquente chez les enfants nés de mères diabétiques.

Ictère

La plupart des nouveau-nés présentent un ictère modéré peu de temps après la naissance. Cet ictère « physiologique » est dû à l'immaturité des enzymes de conjugaison hépatiques, au phénomène normal d'hémolyse postnatale et à la circulation entérohépatique de la bilirubine (la conversion de la bilirubine en urobilinogène dans l'intestin ne peut survenir tant que celui-ci n'est pas colonisé par les bactéries). Dans l'ictère physiologique, la bilirubine est primitivement non conjuguée et sa concentration plasmatique dépasse rarement 100 µmol/l ; l'ictère n'est jamais présent à la naissance et ne persiste pas au-delà du 14ᵉ jour de la vie. L'ictère physiologique peut être aggravé par différents facteurs, comprenant la déshydratation, l'hypoxie, la prématurité et un traumatisme à l'accouchement entraînant contusions ou hématome central.

À fortes concentrations en bilirubine non conjuguée (> 350 µmol/l), il y a un risque d'atteinte cérébrale (ictère nucléaire). Comme la bilirubine non conjuguée est liée à l'albumine, le risque est plus grand s'il y a une diminution de la concentration plasmatique en albumine ou si la bilirubine est déplacée de sa liaison à l'albumine, par exemple par les ions hydrogène dans l'acidose, par certains médicaments ou par des concentrations élevées en acides gras non estérifiés. L'hyperbilirubinémie libre peut être traitée par augmentation de la prise hydrique, par photothérapie ou exsanguino-transfusion selon les cas, et bien sûr par intervention sur la cause sous-jacente, quand elle est identifiée et qu'un traitement est possible. Les situations d'exploration d'un ictère néonatal sont résumées sur la figure 21.5.

D'autres étiologies d'hyperbilirubinémies non conjuguées sont indiquées figure 21.6.

Il y a aussi différentes causes d'hyperbilirubinémie conjuguée chez l'enfant : elles sont toujours pathologiques. Les plus importantes sont mentionnées sur la figure 21.7.

Pathologies métaboliques

Bien que les erreurs innées du métabolisme soient rares au niveau individuel, elles représentent collectivement un contexte pathologique important en période néonatale. Les pathologies potentiellement présentes à cet âge comprennent, entre autres, les désordres des acides aminés, des acides organiques et du métabolisme glucidique,

Étiologies d'hypocalcémie dans la petite enfance
Ration alimentaire riche en phosphate (lait de vache naturel)
Déficit en vitamine D
Hypoparathyroïdie
Syndrome de DiGeorge
Pseudohypoparathyroïdie
Transfusion sanguine (exsanguino-transfusion)
Hypomagnésémie

Figure 21.4 Étiologies d'hypocalcémie dans la petite enfance, à l'exclusion de l'hypocalcémie néonatale transitoire.

Circonstances d'exploration d'un ictère néonatal
Présence à la naissance ou apparition au cours des premières 24 h
Persistance au-delà du 14ᵉ jour de vie
Bilirubinémie totale > 250 µmol/l
Hyperbilirubinémie conjuguée
Ictère associé à d'autres signes ou symptômes cliniques

Figure 21.5 Circonstances d'exploration d'un ictère néonatal.

Étiologies de l'hyperbilirubinémie non conjuguée chez le nouveau-né
Hémolyse accrue
Incompatibilité Rhésus
Incompatibilité ABO
Déficits enzymatiques globulaires :
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
Déficit en pyruvate kinase
Défaut de conjugaison
Syndrome de Crigler-Najjar
Hypothyroïdie
Ictère dû au lait maternel (bénin, rencontré chez quelques enfants nourris au sein et vraisemblablement dû à l'interférence de la bilirubine conjuguée avec les acides gras non estérifiés)

Figure 21.6 Étiologies de l'hyperbilirubinémie non conjuguée chez le nouveau-né.

Étiologies d'hyperbilirubinémie conjuguée chez le nouveau-né

États hémolytiques (circulation entérohépatique de la bilirubine)
Dysfonctionnement hépatique (« hépatite néonatale ») dû à :
- Une infection :
  - Congénitale, par exemple rubéole, cytomégalovirus, syphilis
  - Acquise, par exemple infection urinaire, septicémie, hépatite
- Un désordre métabolique :
  - Déficit en α_1-antitrypsine
  - Galactosémie
  - Tyrosinémie
- Une anomalie congénitale :
  - Atrésie biliaire

Figure 21.7 Étiologies d'hyperbilirubinémie conjuguée chez le nouveau-né.

ainsi que les enzymopathies du cycle de l'urée. Si l'on suspecte une pathologie métabolique héréditaire, il est essentiel d'avoir un diagnostic précis. Cela s'applique également en cas d'issue fatale, car il peut y avoir des conséquences sur les grossesses futures et les parents peuvent bénéficier du conseil génétique et éventuellement de la possibilité d'un diagnostic prénatal.

Les signes cliniques des pathologies métaboliques sont rarement spécifiques d'une situation ou d'une autre ; la perte de sel et la virilisation des enfants de sexe féminin présentant un déficit en 21-hydroxylase (voir p. 150) sont à ce titre exceptionnelles. Certains signes cliniques, comme l'acidose sévère ou le coma (voir p. 280), suggèrent la présence d'un désordre métabolique, mais dans la plupart des cas, sont non spécifiques, les enfants affectés présentant, par exemple, des vomissements ou des problèmes de développement.

L'établissement d'un diagnostic précis de maladie métabolique peut demander des explorations longues et complexes, et il est donc important de disposer de tests de dépistage simples pour savoir si une telle maladie peut être la cause de l'état de l'enfant. Une sélection d'examens appropriés est indiquée sur la figure 21.8. Si les

Examens biologiques de dépistage des pathologies métaboliques chez le nouveau-né

Urine	
Substances réductrices	Bilirubine
Glucose	Chromatographie des sucres et des acides aminés
Corps cétoniques	Acides organiques
Sang	
Glucose	Ions hydrogène (pH)
Plasma	
Sodium	Magnésium
Potassium	Bilirubine conjuguée
Urée	Ammoniac
Créatinine	Chromatographie des acides aminés
Calcium	
Phosphate	Lactate

Figure 21.8 Examens biologiques de dépistage des pathologies métaboliques chez le nouveau-né.

Cas clinique 21.5

Un bébé de sexe féminin naît d'une femme primipare, à la 38ᵉ semaine de gestation, par délivrance spontanée. À la naissance, le bébé paraît normal mais il se nourrit lentement et vomit souvent ensuite. Le 3ᵉ jour après la naissance, on remarque un ictère. À l'examen, on trouve une hépatomégalie et une cataracte bilatérale.

Bilan

Sérum :	Bilirubine (totale)	168 µmol/l
	(directe)	45 µmol/l
	Aspartate aminotransférase	122 IU/l
	Phosphatase alcaline	244 IU/l
Urine :	Clinitest®	Positif

Commentaires

La bilirubine « directe » (qui réagit « directement ») correspond à la bilirubine conjuguée, et sa présence dans le plasma est toujours pathologique. L'activité aminotransférase élevée associée à une activité phosphatase alcaline normale (pour l'âge) est caractéristique de l'« hépatite néonatale » – terme désignant une inflammation hépatique sans atteinte des canalicules biliaires – ayant pour causes des infections (congénitales et acquises) et différents désordres métaboliques. La présence d'une cataracte bilatérale et de substances réductrices dans l'urine suggère un diagnostic de galactosémie (voir p. 282). L'enfant a commencé un régime sans galactose et son état s'est amélioré sur le plan clinique. Le diagnostic a été confirmé par la mise en évidence d'une diminution de l'activité galactose-1-phosphate uridyl transférase dans les globules rouges.

Les bilans biochimiques ne permettent pas toujours de faire la différence entre une hépatite néonatale et une atrésie biliaire extrahépatique. L'échographie ou un test d'excrétion utilisant des substances radiomarquées sont parfois nécessaires.

Cas clinique 21.6

Trente-six heures après la naissance, un enfant de sexe masculin commence à vomir, à développer une respiration bruyante et devient rapidement léthargique et sans réaction. Il paraît pourtant normal et il est né à terme après une grossesse sans problème. Les parents sont cousins germains ; c'est leur premier enfant. Un bilan métabolique révèle une ammoniémie très élevée (> 1000 µmol/l) mais l'enfant n'est pas en acidose. L'urée plasmatique est à la limite inférieure de l'intervalle de référence et la chromatographie des acides aminés plasmatiques montre un excès de glutamine et d'alanine. En dépit d'un traitement intensif, comprenant une dialyse péritonéale, le bébé meurt 72 h après la naissance.

Commentaires

L'hyperammoniémie est une cause importante de morbidité et de mortalité chez l'enfant. Il s'agit d'un tableau clinique caractéristique d'hyperammoniémie ; l'encéphalopathie toxique en est généralement le trait dominant. Bien qu'il y ait plusieurs causes d'hyperammoniémie (voir figure 21.9), un cas aussi sévère que celui-ci, sans évidence de pathologie hépatique, et chez un enfant issu de cousins germains, devrait orienter vers une enzymopathie du cycle de l'urée. Les acides aminés plasmatiques en excès, l'urée à la limite inférieure de la normale et l'absence d'acidose sont compatibles avec cette hypothèse. Les patients présentant des troubles des acides organiques et une hyperammoniémie sont généralement en état d'acidose, à l'inverse de ceux ayant des enzymopathies du cycle de l'urée. On a retrouvé une forte concentration d'acide orotique dans les urines de l'enfant. Ce tableau clinicobiologique suggère un déficit en ornithine transcarbamoylase (OTC), confirmé par l'analyse enzymatique sur une biopsie de foie post mortem.

Il peut y avoir des déficits en chacune des cinq enzymes du cycle de l'urée. Le profil plasmatique des acides aminés est spécifique dans la citrullinémie (déficit en arginosuccinate synthétase), l'acidurie arginosuccinique (déficit en arginosuccinase) et le déficit en arginase, mais peut être normal ou montrer des anomalies non spécifiques dans le déficit en OTC et le déficit en carbamoyl phosphate synthétase ; dans ces deux dernières situations, on trouve de l'acide orotique dans l'urine seulement en cas de déficit en OTC. Ces cinq pathologies sont diagnostiquées par détermination de l'activité enzymatique correspondante dans une biopsie hépatique.

Dans les cas de consanguinité ou de mortalité néonatale antérieure, on devrait toujours suspecter l'existence d'une erreur innée du métabolisme.

résultats de ces examens sont normaux, un désordre métabolique est peu probable ; en cas d'anormalité, les perturbations observées peuvent suggérer un diagnostic ou indiquer quelles explorations complémentaires sont à entreprendre. Il est important que l'enfant ait, si possible, une alimentation normale au moment où ces explorations sont entreprises : certaines anomalies pourraient être sans cela masquées. Ainsi, on peut passer à côté des pathologies en relation avec une excrétion anormale des acides aminés si l'enfant n'a pas une ration protéique alimentaire normale.

S'il est probable qu'un enfant chez qui l'on suspecte une erreur innée du métabolisme puisse décéder avant qu'un diagnostic précis ne soit établi, il est essentiel de réaliser des prélèvements de sang, d'urine et de peau (pour la culture de fibroblastes) de son vivant et immédiatement après le décès. Faire un diagnostic post mortem est intéressant lorsqu'une grossesse future est envisagée, à la fois pour conseiller les parents et prendre en charge cette grossesse. Des prélèvements hépatiques et musculaires peuvent être également contributifs dans cette perspective.

Problèmes de développement

Il s'agit d'un problème pédiatrique fréquent et quelques étiologies sont données sur la figure 21.10.

Quand il n'y a pas de signes cliniques évocateurs, que ce soit à l'examen ou à l'interrogatoire, les résultats des dosages de la figure 21.8, associés à un bilan hématologique simple et à un dépistage de maladies infectieuses, donneront dans certains cas un point départ pour la démarche d'exploration.

Quelques étiologies d'hyperammoniémie dans la petite enfance
Hyperammoniémie transitoire néonatale*
Enzymopathies du cycle de l'urée*
Autres désordres métaboliques héréditaires* comme les troubles des acides organiques
Pathologie hépatique (incluant le syndrome de Reye)
Pathologie systémique sévère* (asphyxie, infection, sepsis)
Nutrition parentérale (apport excessif en acides aminés)
Traitement par le valproate de sodium
* Étiologies importantes chez le nouveau-né.

Figure 21.9 Quelques étiologies d'hyperammoniémie dans la petite enfance. Le syndrome de Reye est une cause d'encéphalopathie chez l'enfant, associée à une stéatose hépatique et une hyperammoniémie ; l'origine est inconnue mais il existe une liaison avec la prise d'aspirine.

Quelques situations associées aux problèmes de développement

Malnutrition
Malabsorption
Erreurs innées du métabolisme
Infections
Pathologies chroniques :
- Rénales
- Hépatiques
- Pulmonaires
- Cardiaques

Milieux défavorisés
Hypothyroïdie
Hypopituitarisme

Figure 21.10 Quelques situations associées aux problèmes de développement.

Pathologies de la différenciation sexuelle et puberté anormale

Un développement sexuel précoce, apparaissant peu de temps après la naissance, est rare ; quelques étiologies sont mentionnées en figure 21.11. La puberté précoce vraie, dans laquelle les glandes sexuelles sont complètement développées et contiennent les gamètes, doit être distinguée de la pseudopuberté précoce dans laquelle on ne retrouve pas ces caractéristiques. La pseudopuberté précoce peut souvent être traitée, de façon palliative, contrairement à la vraie précocité. La puberté retardée est beaucoup plus fréquente ; elle est discutée en détail au chapitre 10. La virilisation des filles est également abordée dans ce chapitre. Elle est rare chez l'enfant : les étiologies comprennent l'hyperplasie congénitale des surrénales, le syndrome de Cushing, les tumeurs surrénaliennes et l'adrénarche précoce (dans tous les cas, les surrénales produisent les androgènes en excès), et les tumeurs ovariennes. Les pathologies de la différenciation sexuelle peuvent être très complexes ; quelques exemples sont montrés sur la figure 21.12. Bien que la plupart du temps peu fréquentes, toutes ces situations sont d'une grande importance pour les patients et leurs parents, et les investigations biologiques sont déterminantes pour leur diagnostic et leur prise en charge.

Étiologies de puberté précoce et de pseudopuberté précoce

Puberté précoce
Idiopathique
Tumeurs du thymus, hamartomes hypothalamiques
Suites de méningite ou d'encéphalite
Hypothyroïdie

Pseudopuberté précoce
Tumeurs sécrétant des gonadotrophines
Hyperplasie congénitale des surrénales
Tumeurs surrénaliennes
Tumeurs ovariennes et testiculaires

Figure 21.11 Étiologies de puberté précoce et de pseudopuberté précoce.

Pathologies de la croissance

Plusieurs facteurs peuvent entraîner un retard de croissance dans l'enfance, notamment tous les problèmes de développement (voir figure 21.10). Il y a une augmentation significative de la vitesse de croissance pendant la puberté, et une puberté différée peut être diagnostiquée (particulièrement chez les garçons) sur la base d'une petite taille. Un examen clinique et anthropométrique précis est déterminant pour le diagnostic mais quelques paramètres biologiques simples fournissent également des informations intéressantes. Le déficit en hormone de croissance est rare ; son diagnostic est abordé au chapitre 7. Il peut être traité par thérapeutique hormonale substitutive. Les conséquences et le diagnostic d'une sécrétion excessive d'hormone de croissance sont également abordés dans ce même chapitre.

Étiologies de différenciation sexuelle anormale

Pseudohermaphrodisme masculin
(Génotype masculin avec virilisation incomplète)
Diminution de la production de testostérone : divers désordres héréditaires enzymatiques
Altération du métabolisme de la testostérone :
- Déficit en 5α-réductase
- Syndromes d'insensibilité aux androgènes

Anomalies congénitales

Pseudohermaphrodisme féminin
(Génotype féminin avec virilisation)
Tumeurs surrénaliennes
Hyperplasie congénitale des surrénales
Syndrome de Cushing
Adrénarche précoce
Tumeurs ovariennes sécrétant des androgènes

Syndromes avec différenciation gonadique anormale
Syndrome de Turner (caryotype 45XO)
Syndrome de Klinefelter (caryotype 47XXY)
Autres anomalies chromosomiques
Hermaphrodisme vrai

Figure 21.12 Étiologies de différenciation sexuelle anormale.

Résumé

- **Beaucoup de fonctions biochimiques et physiologiques se modifient avec l'âge** ; quelques-unes sont liées à des périodes particulières, notamment la puberté et la ménopause, mais pour les autres, l'évolution est plus progressive, par exemple la diminution du débit de filtration glomérulaire chez la personne âgée. On doit toujours avoir cette notion à l'esprit lorsque l'on interprète un bilan biochimique chez une personne âgée et ces résultats devraient être idéalement, quand cela est approprié, comparés à des **valeurs de référence établies par tranches d'âge.**
- **La présentation clinique de certaines pathologies peut être différente** chez la personne âgée. Pour cette raison, et aussi parce que la fréquence de nombreuses pathologies est élevée, les examens de laboratoire ont une grande importance dans le diagnostic.
- **Il peut être approprié de dépister chez les personnes âgées** certaines pathologies dont la prévalence augmente avec l'âge, par exemple les affections thyroïdiennes et le diabète sucré.
- Chez les **enfants** également, les valeurs de référence de certains paramètres biochimiques diffèrent de celles de l'adulte. On peut citer par exemple la concentration en phosphate et l'activité phosphatase alcaline plasmatiques (toutes les deux plus élevées) et la concentration en cholestérol ou en acide urique (toutes les deux plus faibles). Beaucoup d'affections se révèlent plus fréquemment, ou même exclusivement, dans l'enfance ; ainsi, certaines erreurs innées du métabolisme se déclarent classiquement à la naissance ou peu de temps après.
- Les **problèmes métaboliques** qui surviennent de façon particulièrement fréquente chez le nouveau-né comprennent l'hypoglycémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie.
- Un **ictère** survient fréquemment dans les premiers jours de la vie mais il est le plus souvent bénin. Cet « ictère physiologique » est dû à une augmentation de la bilirubine non conjuguée. L'hyperbilirubinémie conjuguée est toujours pathologique.
- Les signes cliniques des **erreurs innées du métabolisme** se déclarant dans la petite enfance et l'enfance sont souvent non spécifiques. Chez les enfants qui ont, par exemple, un problème de développement ou qui montrent une irritabilité ou une léthargie anormales, on peut réaliser des tests de dépistage simples sur l'urine et le plasma pour identifier toute perturbation susceptible d'être en relation avec une erreur innée du métabolisme.
- Les **pathologies de la différenciation sexuelle** sont peu fréquentes mais, après l'évaluation clinique, les résultats d'examens de laboratoire simples (par exemple le dosage des hormones surrénaliennes et sexuelles, et des gonadotrophines) sont souvent capitaux pour poser un diagnostic différentiel et orienter les explorations futures. Cela est également vrai dans les cas de **puberté différée,** motif de consultation beaucoup plus fréquent.
- Il y a plusieurs causes de **retard de croissance**, comprenant les pathologies systémiques, les situations familiales de déchéance sociale et la malabsorption ; en proportion, peu de cas sont dus à un déficit en hormone de croissance. Dans ce contexte également, les résultats d'un examen clinique précis combiné à des examens biologiques simples donnent souvent le diagnostic et orientent ainsi vers un traitement approprié.

APPENDICE : VALEURS DE RÉFÉRENCE CHEZ L'ADULTE

Les valeurs de référence présentées page suivante, issues du laboratoire de William J. Marshall, sont données pour servir de base d'interprétation aux cas cliniques. Les lecteurs noteront qu'elles peuvent différer d'un laboratoire à l'autre ; cela est particulièrement vrai pour les hormones et les activités enzymatiques. Toutes les valeurs sont exprimées en concentration (en activité, dans le cas des enzymes) sérique ou plasmatique, sauf mention particulière.

Acide urique	0,1–0,4 mmol/l
ACTH (hormone adrénocorticotrope) à 9 h	< 50 ng/l
Albumine	35–50 g/l
Aldostérone : en position allongée	100–450 pmol/l
Ammoniac	10–47 µmol/l
Amylase	< 300 U/l
Aspartate aminotransférase (ASAT)	10–50 U/l
Bicarbonate total (CO_2)	22–30 mmol/l
Bilirubine totale	3–20 µmol/l
Calcium	2,2–2,6 mmol/l
Cholestérol total	< 5,0 mmol/l*
Lipoprotéine de haute densité (HDL)	> 1,2 mmol/l*
Lipoprotéine de basse densité (LDL)	< 3,0 mmol/l*
* Valeurs cibles, voir p. 256	
Cortisol : à 9 h	140–690 nmol/l
à 24 h	< 100 nmol/l
Créatine kinase (totale)	< 90 U/l
Créatinine	60–120 µmol/l
Cuivre	12–19 µmol/l
Dioxyde de carbone (Pco_2) (sang artériel)	4,5–6,0 kPa (35–46 mmHg)
α-fœtoprotéine (AFP)	< 10 µg/l
Glucose à jeun	2,8–6,0 mmol/l
γ-glutamyl transférase (γ-GT)	< 60 U/l
Hémoglobine : Hommes	13–18 g/dl
Femmes	12–16 g/dl
Hormone de croissance :	
Après charge en glucose	< 2 mU/l
Après un stress	> 20 mU/l
Hormone folliculo-stimulante (FSH) :	
Hommes adultes	2–10 U/l
Femmes : Phase folliculaire	2–8 U/l
Postménopause	> 15 U/l
Hormone lutéinisante (LH) :	
Hommes adultes :	2,0–10 U/l
Femmes adultes :	
Phase folliculaire	2,0–10 U/l
Postménopause	> 20 U/l
Hormone parathyroïdienne	10–65 g/l
Insuline : à jeun	< 20 pmol/l
Ions hydrogène : sang artériel	35–46 nmol/l (pH 7,36–7,44)
Magnésium	0,7–1,0 mmol/l
Osmolalité	282–295 mmol/l
Oxygène (Po_2) (sang artériel)	11–15 kPa (85–105 mmHg)
Phosphatase alcaline	30–150 U/l
Phosphate	0,8–1,4 mmol/l
Potassium	3,6–5,0 mmol/l
Prolactine	50–400 mU/l
Protéines totales	60–80 g/l
Rénine (activité rénine plasmatique [ARP]), en position allongée	1,1–2,7 pmol/l par heure
Sodium	135–145 mmol/l
Testostérone : Hommes adultes	9–30 nmol/l
Femmes adultes	0,5–2,5 nmol/l
Thyréostimuline (TSH, thyrotropine)	0,3–4,0 mU/l
Thyroxine (T4) : totale	60–150 nmol/l
libre	9–26 pmol/l
Triglycerides : à jeun	0.4–1,8 mmol/l
Triiodothyronine (T3) : totale	1,2–2,9 nmol/l
libre	3,0–8,8 pmol/l
Urée	3,3–6,7 mmol/l
Zinc	12–20 µmol/l

QUESTIONS D'AUTOÉVALUATION

Ces questions reposent sur des données cliniques et des résultats de biochimie. Elles sont conçues pour évaluer à la fois les connaissances et la compréhension. Elles sont de trois types : questions à choix multiple, comprenant une proposition et cinq réponses, chacune pouvant être correcte ; questions à choix simple, comprenant également une proposition et cinq réponses, parmi lesquelles on doit choisir la plus appropriée ; enfin, des questions d'approfondissement, portant sur un sujet particulier, pour lesquelles les réponses correctes à cinq questions sont à choisir dans une liste de propositions. Pour ces questions, chaque proposition est susceptible d'être utilisée plusieurs fois ou pas du tout.

QUESTIONS À CHOIX MULTIPLE

1. Un test de freination nocturne rapide par la dexaméthasone est réalisé chez un homme dans la cinquantaine. Le matin suivant, à 9 h, le cortisol sérique est à 180 nmol/l. Avec quelle(s) proposition(s) ce résultat est-il compatible ?

A. Alcoolisme
B. Adénome surrénalien sécrétant du cortisol
C. Maladie de Cushing
D. Dépression
E. Stress intense

2. L'aspect d'un sérum à jeun est lipémique. Quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) possible(s) ?

A. Hyperchylomicronémie
B. Hypertriglycéridémie
C. Augmentation de la concentration du cholestérol HDL
D. Augmentation de la concentration du cholestérol LDL
E. Diabète sucré non traité

3. Un homme âgé est hospitalisé pour une rétention urinaire. La concentration sérique de l'urée est à 48 mmol/l, celle de la créatinine à 520 μmol/l. Parmi les propositions suivantes, quel(s) élément(s) supplémentaire(s) suggérerai(en)t une insuffisance rénale chronique sous-jacente ?

A. Anémie
B. Activité phosphatase alcaline plasmatique élevée
C. Hyperphosphatémie
D. Hyponatrémie
E. Petits reins à l'échographie

4. Un homme dans la cinquantaine consulte pour colique néphrétique. Parmi les éléments suivants, quels sont ceux de nature étiologique ?

A. Xanthome tendineux
B. Évidence de malabsorption
C. Antécédent d'arthrite aiguë affectant le gros orteil un an auparavant
D. Calcémie à 2,82 mmol/l
E. Hyperbilirubinémie non conjuguée

5. Un enfant âgé de 6 ans est exploré pour une petite taille. Parmi les examens suivants, lesquels sont susceptibles de fournir une information de nature étiologique ?

A. Dosage de l'hormone de croissance circulante au cours d'un test de tolérance au glucose
B. Concentration sérique de la créatinine
C. Concentration sérique de la TSH
D. Concentration des chlorures dans la sueur
E. Dépistage des substances réductrices dans l'urine

6. Un patient âgé, présentant une fibrillation auriculaire et une insuffisance cardiaque congestive, est correctement équilibré sous traitement par digoxine et diurétique thiazidique. La concentration sérique de la digoxine, 10 h après la prise précédente, est de 2,9 nmol/l. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A. Il faudrait mesurer la concentration plasmatique du potassium.
B. Le taux de digoxine devrait être vérifié 3 h après la prise suivante.
C. Le médicament est probablement inutile et pourrait être arrêté, sans préjudice pour le patient.
D. Il faudrait diminuer la posologie de la digoxine.
E. Il y a un risque imminent d'insuffisance rénale.

RÉPONSES ET EXPLICATIONS

1. A, B, C, D, E
Normalement, la dexaméthasone bloque la sécrétion d'ACTH, et donc celle du cortisol. Une absence de freination est caractéristique du syndrome de Cushing, quelle qu'en soit la cause, mais peut aussi survenir dans les autres affections.

2. A, B, E
Parmi les différentes lipoprotéines, seuls les chylomicrons et les VLDL (qui transportent tous les deux des triglycérides) ont une taille suffisamment importante pour diffuser la lumière, et donc déterminer l'aspect lipémique du sérum. Les deux peuvent être présents en excès dans le diabète sucré non traité (types 1 et 2).

3. A, B, E
L'hyperphosphatémie et l'hyponatrémie surviennent à la fois dans l'insuffisance rénale aiguë et chronique. Les reins sont généralement de petite taille dans l'insuffisance rénale chronique (sauf dans les cas de polykystose ou d'amyloïdose). Les patients en insuffisance rénale chronique sont classiquement en anémie (diminution de la synthèse d'érythropoïétine) et présentent souvent une ostéodystrophie rénale, qui entraîne une augmentation de l'activité phosphatase alcaline plasmatique.

4. B, C, D
Les xanthomes tendineux sont associés à l'hypercholestérolémie, qui n'entraîne pas de lithiase rénale. Il en est de même pour l'hyperbilirubinémie (l'hyperbilirubinémie non conjuguée est une cause de lithiase biliaire). L'hypercalcémie détermine généralement une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium ; une malabsorption peut entraîner une augmentation de l'excrétion urinaire d'oxalate ; les deux prédisposent à la formation de calculs. L'arthrite monoarticulaire affectant le gros orteil est caractéristique de la goutte, dans laquelle l'hyperuricémie peut entraîner une augmentation de l'excrétion urinaire d'urate et la formation de calculs d'urate.

5. B, C, D, E
Au cours d'un test de tolérance au glucose, la sécrétion de l'hormone de croissance est normalement abolie ; cette propriété est utilisée pour diagnostiquer une sécrétion d'hormone de croissance excessive. Les autres examens peuvent suggérer respectivement une insuffisance rénale, une hypothyroïdie, une fibrose kystique du pancréas (ou mucoviscidose) ou un diabète, autant de causes de retard de croissance.

6. A
Le prélèvement a été réalisé au moment approprié après la dernière prise. La concentration est légèrement au-dessus de l'intervalle thérapeutique mais, si le patient se sent bien, il ne s'agit pas, en soi, d'une raison de diminuer la dose. La toxicité de la digoxine est potentialisée par l'hypokaliémie. L'insuffisance rénale n'est pas une manifestation de toxicité de la digoxine ; le patient prend de toute évidence son médicament et il n'y a aucune raison de penser que celui-ci n'est pas nécessaire.

QUESTIONS À CHOIX MULTIPLE

7. Une jeune femme prend une dose trop importante de paracétamol. Elle est hospitalisée après qu'on l'a découverte, environ 36 h après le surdosage. Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui, à ce moment précis, ne sont vraisemblablement pas attribuables au paracétamol seul ?
A. Pco_2 artérielle à 7,8 kPa
B. Glycémie à 34 mmol/l
C. Allongement du temps de Quick
D. Activité aspartate aminotransférase (ASAT) sérique à 450 U/l
E. Activité créatine-kinase (CK) sérique à 320 U/l

8. Un patient en insuffisance rénale chronique, secondaire à une néphropathie diabétique, est suivi régulièrement mais ne nécessite pas encore de dialyse. Ses taux sériques de créatinine et d'urée sont de 252 µmol/l et 28 mmol/l, respectivement. Lors de son dernier bilan, 4 semaines plus tôt, la créatinine était à 248 µmol/l et l'urée à 18,2 mmol/l. Ces résultats peuvent être dus à une (un) :
A. Déshydratation
B. Hémorragie gastro-intestinale
C. Amélioration de la fonction rénale
D. Augmentation de la ration protéique alimentaire
E. Traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion

9. Un nouveau-né présente une ambiguïté sexuelle ; l'étude chromosomique révèle un caryotype de nature 46XX. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A. L'hyperplasie congénitale des surrénales est un diagnostic possible.
B. Le dosage de la 17-hydroxyprogestérone sérique est indiqué.
C. Il y a un risque de développement d'hypoglycémie.
D. L'enfant présente un génotype féminin.
E. Le syndrome de Turner est un diagnostic vraisemblable.

10. Un homme âgé de 26 ans est exploré pour infertilité, associée à une numération des spermatozoïdes abaissée. La FSH plasmatique est à 18 U/l, la LH à 19 U/l, la testostérone à 4 nmol/l. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A. Des antécédents d'oreillons sont compatibles avec son problème.
B. La concentration de testostérone devrait augmenter en réponse à l'administration de clomifène.
C. Les résultats sont compatibles avec une insuffisance testiculaire primaire.
D. L'existence d'une tumeur hypophysaire sécrétant des gonadotrophines expliquerait ces résultats.
E. Un traitement par la testostérone permettrait vraisemblablement de restaurer la fertilité.

11. Un patient développe une fistule pancréatique en complication postopératoire d'un pseudokyste du pancréas. Les résultats de son analyse sont : sodium 134 mmol/l, potassium 3,5 mmol/l, bicarbonate 14 mmol/l, urée 10 mmol/l, créatinine 90 µmol/l. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A. Le trou anionique est vraisemblablement normal.
B. Il a vraisemblablement une acidose métabolique.
C. Une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique ramènerait sûrement son équilibre acidobasique à la normale.
D. Une perte liquidienne bicarbonatée permet d'expliquer ces résultats.
E. La concentration sérique de la créatinine indique un débit de filtration glomérulaire normal.

12. Une jeune femme est admise au service d'accueil des urgences. Elle a été trouvée à son domicile, dans la soirée, semi-consciente, par sa colocataire, alors qu'elle se portait bien le matin. À l'examen, elle apparaît déshydratée, fiévreuse et en hyperventilation. $[H^+]$ dans le sang artériel est à 50 nmol/l (pH 7,30), la Pco_2 à 3,0 kPa, le bicarbonate à 10 mmol/l ; la glycémie est à 6,5 mmol/l ; l'urine est négative pour les corps cétoniques. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A. L'intoxication alcoolique aiguë est un diagnostic vraisemblable.
B. Une intoxication par les salicylés permettrait d'expliquer ces résultats.
C. Il s'agit d'un diagnostic d'acidocétose diabétique.
D. Il y a des signes d'acidose métabolique.
E. Il y a des signes d'alcalose respiratoire.

RÉPONSES ET EXPLICATIONS

7. A, B, E
L'empoisonnement par le paracétamol seul n'entraîne pas de rétention de dioxyde de carbone ni d'hyperglycémie aussi importante ; l'alcalose respiratoire et l'hypokaliémie sont plus vraisemblables si une insuffisance hépatique se développe. L'atteinte hépatique entraîne une libération d'aspartate aminotransférase (ASAT), et une altération fonctionnelle se traduisant par un allongement du temps de Quick. L'atteinte musculaire n'est pas une manifestation de toxicité du paracétamol, de sorte qu'il n'y a pas d'élévation de la créatine-kinase (CK).

8. A, B, D
Une augmentation de l'urémie, sans modification de la créatinine, peut être due à la déshydratation (due au retour de l'urée par diffusion à partir du liquide tubulaire), et à l'augmentation de la synthèse de l'urée à partir de protéines alimentaires, de sang dans le tube digestif ou en conséquence d'une augmentation du catabolisme protéique. Dans l'insuffisance rénale chronique, la perte de la fonction rénale est irréversible et une amélioration aurait, de toute façon, diminué les taux d'urée et de créatinine. Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion peut entraîner une diminution rapide de la fonction rénale chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale ; cette situation se traduit par une augmentation des taux d'urée et de créatinine.

9. A, B, C, D
L'enfant présente un génotype féminin. Le génotype habituel du syndrome de Turner est 45XO ; l'ambiguïté sexuelle n'est pas une caractéristique de cette affection. L'hyperplasie congénitale des surrénales peut déterminer une virilisation des enfants de sexe féminin ; la 17-hydroxyprogestérone sérique est élevée dans la majorité des cas. Il y a un risque d'hypoglycémie, lié au déficit en cortisol.

10. A, C
La testostérone abaissée, associée à une élévation des gonadotrophines, suggère une insuffisance testiculaire primaire ; l'orchite des oreillons en est une cause reconnue. La stimulation de la sécrétion des gonadotrophines par le clomifène est sans effet sur la sécrétion de testostérone dans l'insuffisance testiculaire primitive. Les tumeurs sécrétant des gonadotrophines sont extrêmement rares et n'entraînent pas de diminution de la testostérone. La testostérone ne restaure pas la fertilité dans l'insuffisance gonadique primaire.

11. A, B, D
Une acidose métabolique peut s'installer suite à une perte en bicarbonate à partir d'une fistule pancréatique. L'acidose n'est pas due à une augmentation de la production d'acides organiques et le trou anionique est donc vraisemblablement normal. La créatininémie est un marqueur peu sensible d'atteinte rénale et peut être normale, même si le débit de filtration glomérulaire (DFG) est modérément diminué.

12. B, D, E
La patiente est en acidose ; la P_{CO_2} abaissée oriente vers une origine respiratoire, et indique aussi une alcalose respiratoire. Celle-ci peut être de nature compensatoire, mais l'association d'une alcalose respiratoire et d'une acidose métabolique est caractéristique de l'empoisonnement par les salicylés. L'alcool peut entraîner une acidose, mais la patiente n'est pas en acidocétose.

QUESTIONS À CHOIX MULTIPLE

13. Un homme âgé de 38 ans réalise un dépistage d'hypercholestérolémie après que son frère, plus âgé, a eu un infarctus du myocarde et qu'on lui a trouvé, à cette occasion, une hypercholestérolémie. La concentration sérique du cholestérol (non à jeun) est de 13,0 mmol/l, les triglycérides de 1,9 mmol/l. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A. On s'attend à trouver une concentration en cholestérol HDL élevée.
B. Un traitement hypolipémiant est indiqué s'il n'y a pas d'autre facteur de risque cardiovasculaire.
C. La base moléculaire de cette affection est l'augmentation de la synthèse de l'apoprotéine B.
D. Le diagnostic le plus vraisemblable est celui d'hypercholestérolémie familiale.
E. La concentration sérique du cholestérol n'est pas fiable car le patient n'est pas à jeun.

14. Une patiente sous nutrition parentérale est soumise à un recueil continu des urines de 24 h afin d'évaluer l'excrétion azotée. Avec des apports quotidiens constants de 14 g, l'excrétion de l'urée sur plusieurs jours successifs est de 400 mmoles, 480 mmoles, 390 mmoles, 50 mmoles. Durant cette période, le taux sérique de l'urée ne varie pas et le volume urinaire est approprié par rapport aux apports liquidiens. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A. Une insuffisance rénale aiguë est la cause probable de la diminution d'excrétion de l'urée.
B. Une contamination bactérienne de l'urine pourrait expliquer le résultat du 4e jour.
C. Une erreur du laboratoire pourrait expliquer le résultat du 4e jour.
D. L'excrétion azotée approchée (sous forme d'urée) sur les trois premiers jours est de 7,5 g/24 h.
E. Les résultats des trois premiers jours suggèrent une balance azotée positive.

15. Un enfant de sexe masculin, né à terme par voie naturelle et se portant initialement bien, développe une tachypnée au 3e jour de vie. Dans un prélèvement de sang artériel, $[H^+]$ est à 50 nmol/l (pH 7,30), PCO_2 à 3,3 kPa. Le dépistage urinaire des substances réductrices est négatif. Il développe progressivement une acidose plus importante et, le jour suivant, l'ammoniémie est dosée et trouvée très élevée. Parmi les diagnostics suivants, lequel est le plus vraisemblable ?

A. Hypothyroïdie congénitale
B. Galactosémie
C. Acidémie organique
D. Syndrome de détresse respiratoire
E. Enzymopathie du cycle de l'urée

16. Une femme âgée est conduite à l'hôpital en ambulance, après avoir été trouvée par un voisin dans un état apathique. À l'examen, elle est très déshydratée. Sa respiration est normale ; le dépistage urinaire est positif pour le glucose, négatif pour les corps cétoniques. L'analyse biochimique donne les résultats suivants : sodium 150 mmol/l, potassium 4,8 mmol/l, bicarbonate 20 mmol/l, urée 45 mmol/l, créatinine 180 μmol/l, glycémie 62 mmol/l. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A. L'osmolalité plasmatique devrait être d'environ 400 mosmol/kg.
B. Elle est en état d'acidose sévère.
C. Le diagnostic le plus vraisemblable est celui de coma hyperosmolaire.
D. Les résultats de l'urée et de la créatinine suggèrent une forte ration protéique alimentaire.
E. La concentration du sodium suggère une consommation habituelle de sel importante.

17. Les mesures suivantes sont réalisées pour le calcul de la clairance de la créatinine chez une patiente diabétique âgée : volume urinaire de 24 h 1,44 l ; créatininémie 100 μmol/l ; créatininurie 6,6 mmol/l. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A. Il faut s'attendre à des manifestations cliniques d'insuffisance rénale.
B. La créatininémie seule indique une altération de la fonction rénale.
C. La kaliémie devrait être mesurée en urgence.
D. Les résultats suggèrent une altération de la fonction rénale.
E. On peut supposer que le recueil des urines est incomplet.

RÉPONSES ET EXPLICATIONS

13. B, D

La présence d'une hypercholestérolémie, avec des triglycérides normaux, associée à une hypercholestérolémie chez un parent au premier degré, établit effectivement le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale. Dans cette affection, il y a une diminution de l'expression des récepteurs LDL, conduisant à une augmentation des concentrations plasmatiques en LDL. La réponse aux modifications d'habitudes alimentaires est souvent faible et l'augmentation du risque cardiovasculaire est telle que la prescription d'un traitement hypolipémiant est systématique. La concentration plasmatique du cholestérol n'est pas sensible à la prise alimentaire récente.

14. B, C, E

L'absence de variation de l'urée exclut une insuffisance rénale. Une mole d'urée [$CO(NH_2)_2$] contient une mole d'azote (N_2, poids moléculaire 28). L'excrétion azotée approchée est donc au moins égale à celle de l'azote sous forme d'urée [(390/1000) × 28 = 10,9 g]. Autorisant ainsi 2 g de pertes non liées à l'urée, les résultats suggèrent que la patiente est en balance azotée positive (entrées 14 g, sorties 13 g). Les bactéries peuvent métaboliser l'urée en ammoniac. En présence d'un résultat inattendu, on doit toujours prendre en considération et vérifier la possibilité d'une erreur analytique, sans en rester au stade de la supposition.

15. C

L'hyperammoniémie peut survenir dans les enzymopathies du cycle de l'urée, les acidémies organiques, l'hypoxie et les atteintes hépatiques (qui peuvent être secondaires à une galactosémie) mais pas dans l'hypothyroïdie congénitale. Cependant, le test de dépistage urinaire des substances réductrices aurait dû être positif dans la galactosémie, l'acidose respiratoire ou mixte du syndrome de détresse respiratoire (l'acidose est ici métabolique) et, par ailleurs, les patients atteints d'une enzymopathie du cycle de l'urée ne sont généralement pas en acidose.

16. A, C

L'osmolalité calculée est correcte : la concentration du bicarbonate est modérément abaissée, suggérant une perturbation modérée de l'homéostasie acidobasique. Ces résultats sont caractéristiques du coma hyperosmolaire : la perte d'eau excessive provoque une hypernatrémie, et la déshydratation une atteinte de la fonction rénale, l'augmentation de l'urée étant souvent relativement plus importante que celle de la créatinine, à cause de la diffusion dans le liquide extracellulaire à partir de la lumière tubulaire.

17. D

La clairance de la créatinine est (6600 × 1440/1440)/100 = 66 ml/min. Elle suggère une atteinte de la fonction rénale. La créatininémie est normale et ne suggère donc pas (même si elle ne l'exclut pas complètement) l'existence d'une atteinte rénale : la créatininémie est un marqueur peu sensible de la fonction rénale. Des manifestations cliniques sont peu probables à ce niveau de débit de filtration glomérulaire, de même qu'une hyperkaliémie significative. Le volume urinaire entre dans l'intervalle de référence : la patiente est une femme âgée qui a certainement une faible masse musculaire, et donc une production endogène et une excrétion de créatinine abaissées.

QUESTIONS À CHOIX MULTIPLE

18. Un patient, diabétique de type 1, est hospitalisé après un malaise survenu au cours d'une course de 80 km, entreprise au profit d'une œuvre de charité. Sa glycémie est à 0,5 mmol/l. Il est placé sous glucose intraveineux à 50 %, et se remet rapidement. À l'admission, l'activité créatine-kinase plasmatique est normale, mais 12 h après, on la trouve à 280 U/l. Un échantillon urinaire recueilli à l'admission est positif pour le glucose et les protéines. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A. Il faut s'attendre à une valeur d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) abaissée.
B. L'exercice est connu pour diminuer les besoins en insuline.
C. Puisque le patient est en hypoglycémie à l'admission, le dépistage urinaire positif pour le glucose est sûrement une erreur.
D. Le résultat de la créatine-kinase résulte directement de l'exercice.
E. La protéinurie indique une néphropathie diabétique.

19. Un enfant de sexe masculin est né à terme de cousins au premier degré. Il refuse toute alimentation et, 12 h après sa naissance, on remarque une agitation importante ; la glycémie, mesurée par bandelettes réactives, est à 1,0 mmol/l. Avant que toute action ne soit entreprise, il fait une crise focale. Les explorations révèlent : dans le sang artériel, $[H^+]$ à 50 nmol/l (pH 7,30), PCO_2 à 3,4 kPa ; urine négative pour les substances réductrices, positive pour les corps cétoniques. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A. La glycogénose de type I est un diagnostic possible.
B. L'intolérance héréditaire au fructose est un diagnostic vraisemblable.
C. Le dosage de la lactatémie contribuerait au diagnostic.
D. L'acidose est d'origine respiratoire.
E. La présence d'une hyperuricémie suggérerait un diagnostic spécifique.

20. Parmi les associations suivantes, constituées d'un nutriment et d'une manifestation clinique ou biologique, conséquence potentielle du déficit du nutriment en regard, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A. Acide ascorbique : allongement du temps de Quick
B. Acide folique : anémie macrocytaire
C. Fer : anémie microcytaire
D. Vitamine B_{12} : neuropathie périphérique
E. Zinc : rash cutané

RÉPONSES ET EXPLICATIONS

18. B, D
Une fois formée, l'hémoglobine glyquée est stable : elle ne s'abaisse pas sous l'influence d'un épisode bref d'hypoglycémie. L'exercice augmente la captation musculaire du glucose et diminue les besoins en insuline. L'exercice peut être responsable d'une élévation de l'activité créatine-kinase et aussi d'une protéinurie transitoire. La présence ou l'absence de glucose dans l'urine reflète la glycémie depuis la dernière vidange : le cycliste a pu commencer la course avec une glycémie relativement élevée, dépassant son seuil rénal.

19. A, C, E
Il est en hypoglycémie et en état de cétose, avec une acidose métabolique partiellement compensée ; cela est caractéristique de la glycogénose de type I (l'acidose est une acidose lactique), dans laquelle il y a souvent une hyperuricémie. L'intolérance héréditaire au fructose entraîne une hypoglycémie en cas d'exposition au fructose (et au saccharose) et elle est associée à une fructosurie, qui détermine une réaction positive au dépistage urinaire des substances réductrices.

20. B, C, D, E
Le déficit en acide ascorbique (vitamine C) entraîne une hémorragie périfolliculaire, due à une altération de la synthèse du collagène. L'allongement du temps de Quick est un signe de déficit en vitamine K ; celle-ci est nécessaire à l'activation des facteurs II, VII, IX et X.

QUESTIONS À CHOIX SIMPLE

1. Un homme obèse, âgé de 19 ans, passe une visite à la médecine du travail. À part des migraines assez fréquentes, il se porte plutôt bien. Les résultats du bilan sanguin hépatique mettent en évidence une activité aspartate aminotransférase à 72 U/l ; la bilirubine totale, les activités phosphatase alcaline et γ-glutamyl transférase se situent dans les intervalles de référence. Parmi les propositions suivantes, quelle est la cause la plus vraisemblable de cette anomalie ?

A. Hépatite virale précoce
B. Consommation alcoolique excessive
C. Lithiase biliaire
D. Stéatose hépatique non alcoolique
E. Usage thérapeutique du paracétamol

2. Une femme âgée consulte pour une douleur dorsale : la protidémie totale est à 90 g/l ; l'albumine, à 35 g/l. Sa créatininémie est à 150 µmol/l et elle paraît anémique. Parmi les propositions suivantes, laquelle expliquerait ces anomalies ?

A. Myélome multiple
B. Arthrose
C. Ostéoporose
D. Maladie de Paget
E. Ostéodystrophie rénale

3. Un journaliste âgé de 40 ans, présentant des antécédents d'alcoolisme chronique, réalise un bilan de santé général. Parmi les résultats biologiques suivants, quel est celui qui n'est vraisemblablement pas en relation avec l'alcool ?

A. Cortisolémie du matin à 720 nmol/l
B. Volume globulaire moyen à 105 fl (intervalle de référence 88–98)
C. Cholestérol plasmatique à 9,6 mmol/l
D. Triglycérides plasmatiques (à jeun) à 4,2 mmol/l
E. Acide urique plasmatique à 0,48 mmol/l

4. Un homme âgé de 54 ans, présentant des antécédents de consommation alcoolique excessive, est adressé à un dermatologue pour une éruption cutanée de type phlyctène de la face et des mains. On trouve une élévation massive de l'excrétion urinaire de l'uroporphyrine, sans détection de porphobilinogène. Quel est le diagnostic le plus vraisemblable ?

A. Porphyrie aiguë intermittente
B. Porphyrie érythropoïétique congénitale
C. Porphyrie cutanée hépatique
D. Coproporphyrie héréditaire
E. Saturnisme

5. Trois jours après une chirurgie viscérale, le bilan biochimique d'un patient esr le suivant : urée 9,6 mmol/l, créatinine 90 µmol/l, calcium 2,72 mmol/l, phosphate 1,25 mmol/l, albumine 51 g/l. Le bilan préopératoire était normal. Parmi les propositions suivantes, laquelle constitue l'explication la plus vraisemblable ?

A. Inflammation aiguë
B. Nécrose tubulaire aiguë
C. Déshydratation
D. Nutrition parentérale avec apports protidiques élevés
E. Hyperparathyroïdie primaire

6. Parmi les propositions suivantes, laquelle représente un critère accepté de dépistage biochimique général d'une affection donnée en période néonatale ?

A. Le traitement précoce améliore le pronostic.
B. L'incidence est supérieure à 1 cas pour 10 000 naissances.
C. L'affection est fatale en l'absence de traitement.
D. Le dépistage peut être réalisé à l'aide de cartes imprégnées de sang.
E. Le test de dépistage a une spécificité de 100 %.

7. Chez un patient atteint de pancréatite aiguë, quel résultat parmi les suivants suggérerait qu'une autre affection est également présente ?

A. Méthémalbuminémie
B. Activité amylase plasmatique 8 fois supérieure à la limite haute de l'intervalle de référence
C. Activité aspartate aminotransférase (ASAT) plasmatique 2 fois supérieure à la limite haute de l'intervalle de référence
D. Calcium plasmatique à 2,93 mmol/l
E. Urée plasmatique à 12 mmol/l

RÉPONSES

1. D

La cause la plus fréquente d'une élévation isolée de l'activité aspartate aminotransférase (ASAT) est probablement une stéatose hépatique non alcoolique associée à l'obésité. Une consommation alcoolique excessive peut également déterminer une telle augmentation, mais l'activité γ-glutamyl transférase est généralement élevée en parallèle. En principe, les patients en phase précoce d'une hépatite ne se sentent pas bien et présentent souvent une augmentation de la bilirubinémie. Le paracétamol n'entraîne pas de dommage hépatique aux doses thérapeutiques. Une lithiase biliaire asymptomatique ne perturbe pas le bilan hépatique.

2. A

Toutes ces affections peuvent s'accompagner de douleur dorsale. La protidémie élevée, associée à une diminution modérée de l'albumine, suppose une augmentation du taux des globulines. L'inflammation chronique (par exemple dans l'arthrose) peut déterminer une augmentation polyclonale des immunoglobulines ; le myélome multiple provoque une augmentation monoclonale. Les complications du myélome incluent l'altération de la fonction rénale et l'anémie. L'ostéodystrophie rénale n'est pas associée à une augmentation de la protidémie totale. Ni l'arthrose ni l'ostéoporose ne sont associées à de telles anomalies biologiques. La diminution modérée des taux d'albumine est un élément non spécifique de beaucoup de maladies chroniques.

3. C

L'hyperuricémie, l'hypertriglycéridémie, l'hypercortisolémie (pseudosyndrome de Cushing) et l'augmentation du volume globulaire moyen sont toutes des manifestations de consommation alcoolique excessive. Alors que l'hypercholestérolémie peut survenir dans la cirrhose (dont l'alcool est une cause importante), ce n'est pas un signe caractéristique des atteintes hépatiques modérées d'origine alcoolique.

4. C

La porphyrie aiguë intermittente (PAI) n'est pas photosensibilisante ; le porphobilinogène est présent dans l'urine lors d'une crise aiguë. Le saturnisme peut mimer une PAI. Il n'y a pas d'excrétion urinaire d'uroporphyrine dans la coproporphyrie héréditaire. L'uroporphyrine est excrétée dans l'urine dans les porphyries cutanée hépatique et érythropoïétique congénitale (PEC) ; la première porphyrie peut être héréditaire mais, à l'inverse de la PEC, elle se développe aussi chez les patients souffrant d'une maladie hépatique alcoolique.

5. C

La calcémie « corrigée » est normale, excluant donc une hyperparathyroïdie primaire. L'albuminémie diminue au cours de la phase aiguë d'une réaction inflammatoire, mais peut augmenter par déshydratation. L'élévation modérée de l'urée et la créatinine normale sont compatibles avec une déshydratation : des concentrations beaucoup plus élevées seraient attendues dans une nécrose tubulaire aiguë (dans laquelle il n'y a pas d'élévation de l'albuminémie). Un apport protéique important pourrait expliquer une élévation de la concentration de l'urée, mais pas de l'albumine.

6. A

L'incidence de l'affection considérée a un impact économique dans tout programme de dépistage, mais une incidence élevée n'est pas un critère de mise en place du programme. L'évolution, en l'absence de traitement, peut être péjorative, et le pronostic amélioré par une détection précoce, mais l'affection ne doit pas être nécessairement fatale. Le dépistage de la phénylcétonurie repose sur l'utilisation des cartes de Guthrie, mais un programme de dépistage peut reposer sur d'autres types de prélèvement. Une spécificité élevée (absence de faux positifs) est souhaitable, mais une sensibilité élevée (absence de faux négatifs) est généralement considérée comme plus importante.

7. D

L'hypercalcémie est une cause rare de pancréatite, mais ce n'en est pas une conséquence : les patients atteints de pancréatite aiguë ont souvent une hypocalcémie. Les autres données sont caractéristiques d'une pancréatite aiguë : l'élévation de l'urée peut être due à la fois à l'altération de la fonction rénale et à l'accélération du catabolisme protéique. La méthémalbumine se forme par liaison de l'albumine à l'hème libre, et peut donner une coloration brunâtre au plasma.

QUESTIONS À CHOIX SIMPLE

8. Chez un patient atteint d'hypothyroïdie primaire, quel résultat parmi les suivants n'est pas expliqué par cette affection ?
A. Hyponatrémie
B. Augmentation du volume globulaire moyen
C. Cholestérol plasmatique à 7,2 mmol/l
D. Activité phosphatase alcaline plasmatique 2 fois supérieure à la limite haute de l'intervalle de référence
E. Activité créatine-kinase plasmatique 2 fois supérieure à la limite haute de l'intervalle de référence

9. Une femme âgée consulte pour une fatigue généralisée et une dyspnée d'effort. Elle présente des signes cliniques d'anémie. Parmi les propositions suivantes, laquelle est incompatible avec l'hypothèse étiologique d'un déficit martial ?
A. Diminution du volume globulaire moyen (microcytose)
B. Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine abaissée (hypochromie)
C. Diminution de la concentration plasmatique du récepteur soluble de la transferrine
D. Sidérémie abaissée
E. Ferritinémie normale

10. Un patient est conduit aux urgences après avoir été trouvé inconscient dans la rue. Son haleine est fortement alcoolique. Parmi les propositions suivantes, laquelle suggère le plus une prise d'alcool récente ?
A. Glycémie à 11,2 mmol/l
B. Augmentation du volume globulaire moyen
C. Activité aspartate aminotransférase (ASAT) plasmatique 2 fois supérieure à la limite haute de l'intervalle de référence
D. Activité γ-glutamyl transférase plasmatique 3 fois supérieure à la limite haute de l'intervalle de référence
E. Osmolalité plasmatique à 322 mosmol/kg

11. Les résultats de dosages répétés, consécutifs, de glycémie (valeurs exprimées en mmol/l) sur le même échantillon sanguin, avec le même analyseur, sont les suivants : 5,1, 4,9, 5,0, 5,0, 5,1, 5,0, 5,2, 5,1, 5,0, 5,1. Sur la base de ces résultats, quelle appréciation sur l'analyseur/la méthode vous paraît la plus appropriée ?
A. L'exactitude est élevée.
B. La précision est élevée.
C. La méthode est spécifique du glucose.
D. L'analyseur est indiqué pour le suivi des glycémies par les patients diabétiques.
E. L'analyseur est en mesure de détecter une hypoglycémie chez un patient asymptomatique.

12. Une jeune femme réalise une série d'explorations pour un syndrome de Cushing révélé par de l'acné et une oligoménorrhée. La cortisolémie du matin est à 824 nmol/l ; l'ACTH plasmatique est à la limite supérieure de l'intervalle de référence. La cortisolémie du matin, après prise de 1 mg de dexaméthasone à minuit, est à 766 nmol/l. Après prise de 2 mg de dexaméthasone toutes les 6 h pendant 48 h, la cortisolémie est à 40 nmol/l. Parmi les propositions suivantes, quel est le diagnostic le plus vraisemblable ?
A. Adénome surrénalien
B. Carcinome surrénalien
C. Maladie de Cushing (tumeur hypophysaire sécrétant de l'ACTH)
D. Dépression
E. Sécrétion ectopique d'ACTH par un carcinome bronchique à petites cellules

13. Parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui est la plus importante dans la pathogenèse de l'obésité ?
A. Apports énergétiques supérieurs aux dépenses
B. Prédisposition génétique
C. Insulinorésistance
D. Déficit en leptine
E. Malnutrition in utero

14. Parmi les éléments suivants, lequel est le plus souvent associé à une hypercalcémie chez les patients atteints d'une affection maligne ?
A. Calcitonine
B. Calcitriol
C. Hormone parathyroïdienne
D. Peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne
E. TNFα

15. Parmi les hormones suivantes, laquelle est la plus souvent sécrétée en excès chez les patients présentant des tumeurs hypophysaires ?
A. Hormone adrénocorticotrope (ACTH)
B. Hormone folliculostimulante (FSH)
C. Hormone de croissance
D. Prolactine
E. Hormone thyréostimulante (TSH)

RÉPONSES

8. D

L'hyponatrémie (due à une sécrétion inappropriée de vasopressine), la macrocytose (il y a une association entre hypothyroïdie et macrocytose ; l'hypothyroïdie auto-immune est associée à l'anémie pernicieuse), l'hypercholestérolémie (due à une diminution de l'expression des récepteurs LDL) et une myopathie (entraînant une augmentation de l'activité créatine-kinase plasmatique) sont toutes des manifestations reconnues d'hypothyroïdie primaire. L'activité phosphatase alcaline plasmatique est augmentée dans les affections osseuses associées à une augmentation de l'activité ostéoblastique et dans les pathologies hépatobiliaires cholestatiques, mais jamais dans l'hypothyroïdie primaire.

9. C

L'anémie provoquée par un déficit martial est typiquement microcytaire et hypochrome. La sidérémie peut être abaissée, mais il s'agit d'un mauvais marqueur du statut martial. Bien que la concentration plasmatique de la ferritine soit typiquement abaissée dans une anémie ferriprive, il s'agit d'une protéine de phase aiguë, et on peut donc observer des valeurs normales lors de la phase aiguë d'une inflammation. Une élévation de la concentration plasmatique du récepteur soluble de la transferrine est un indice plus fiable de déficit martial.

10. E

De façon aiguë, la consommation d'alcool peut entraîner une hypoglycémie. L'augmentation du volume globulaire moyen et des activités aspartate aminotransférase et γ-glutamyl transférase suggère un alcoolisme chronique : l'activité plasmatique de cette dernière peut rester élevée plusieurs semaines après l'arrêt de l'alcool. L'osmolalité plasmatique normale est d'environ 285–295 mosmol/kg : une valeur élevée peut être attribuable à une augmentation des concentrations de constituants normaux du plasma, de bas poids moléculaires, ou à la présence d'une substance étrangère. Un taux d'éthanol de 80 mg/dl correspond à une élévation de l'osmolalité de l'ordre de 17 mosmol/kg.

11. B

La méthode semble précise (les valeurs se distribuent dans un intervalle restreint) mais il n'y a aucune information permettant d'apprécier l'exactitude (résultats de l'analyse par une méthode de référence) ou la spécificité pour le glucose (résultats des dosages en présence de concentrations connues de glucose et de substances potentiellement interférentes), ou encore la performance de la méthode en pratique (facilité d'utilisation, sensibilité aux faibles concentrations en glucose).

12. C

La sécrétion d'ACTH est abolie par l'augmentation de la sécrétion du cortisol chez les patients présentant des adénomes ou des carcinomes surrénaliens, déterminant des concentrations plasmatiques abaissées. De façon caractéristique, les concentrations d'ACTH sont augmentées dans les sécrétions ectopiques d'ACTH par les carcinomes (à un moindre degré avec les tumeurs carcinoïdes). Bien qu'il y ait des exceptions, les concentrations du cortisol sont plutôt abolies par la dexaméthasone en cas de dépression ; l'échappement au test à faible dose mais la suppression à fortes doses de dexaméthasone est caractéristique de la maladie de Cushing.

13. A

La prédisposition génétique (fréquente) et le déficit en leptine (rare) sont des facteurs bien documentés et importants de la physiopathologie de l'obésité. Il y a de forts éléments de présomption concernant la liaison entre la malnutrition in utero et le développement de l'obésité à l'âge adulte. L'insulinorésistance serait plutôt une conséquence de l'obésité. Toutefois, le facteur pathogénique essentiel reste une prise énergétique supérieure aux dépenses, quelle qu'en soit la cause.

14. D

Une sécrétion excessive de calcitonine (comme, par exemple, dans le cancer médullaire de la thyroïde) n'affecte pas la calcémie. La sécrétion ectopique vraie d'hormone parathyroïdienne (PTH) est rare, comme la sécrétion de calcitriol par les tumeurs. Le TNFα peut être responsable d'hypercalcémie dans quelques cas de myélome, mais il s'agit d'une situation peu fréquente. La sécrétion d'un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, présentant une homologie avec la séquence aminoterminale de la PTH, est fréquemment associée à l'hypercalcémie dans les contextes de malignité, même lorsque des métastases osseuses sont présentes.

15. D

La sécrétion de TSH ou de FSH par les tumeurs hypophysaires est rare. La sécrétion d'ACTH (déterminant la maladie de Cushing) ou celle d'hormone de croissance (provoquant une acromégalie) sont plus fréquentes. La sécrétion de prolactine est encore plus fréquente et provient soit d'une tumeur, soit de cellules hypophysaires normales, coupées de l'action inhibitrice de la dopamine par blocage de la circulation portale hypothalamo-hypophysaire par une tumeur.

QUESTIONS À CHOIX SIMPLE

16. Parmi les propositions suivantes, laquelle *ne correspond pas* à une manifestation clinique de syndrome carcinoïde ?
A. Bronchospasme
B. Diarrhée
C. Rougeur de la face
D. Pellagre
E. Syncope

17. Parmi les propositions suivantes, laquelle est incompatible avec un diagnostic de diabète insipide central chez un patient se plaignant de soif et de polyurie ?
A. Sodium plasmatique à 152 mmol/l
B. Urée plasmatique à 8,9 mmol/l
C. Protides totaux à 85 g/l
D. Osmolalité urinaire à 822 mosmol/kg après 8 h de privation hydrique
E. Perte de poids de 2 % par rapport au poids initial après 8 h de privation hydrique

18. Un homme âgé de 68 ans consulte pour une douleur dorsale, et une fragilité des vertèbres lombaires. Il a également des symptômes de prostatite. Résultats du bilan : calcium plasmatique 2,52 mmol/l, phosphate 1,22 mmol/l, phosphatase alcaline 622 U/l, créatinine 82 μmol/l, antigène spécifique de la prostate (PSA) 6 ng/l. Parmi les propositions suivantes, laquelle est la cause la plus vraisemblable de l'élévation de l'activité des phosphatases alcalines ?
A. Hyperparathyroïdie
B. Carcinome métastatique de la prostate
C. Ostéoporose
D. Ostéomalacie
E. Maladie de Paget

19. Une femme âgée de 22 ans consulte pour infertilité. À l'examen, elle est en surpoids, avec une acné sévère. Parmi les résultats suivants, lequel suggère un diagnostic autre que celui de syndrome des ovaires polykystiques ?
A. Glycémie à jeun à 8,2 mmol/l
B. Taux plasmatiques de gonadotrophines : LH 14,2 U/l, FSH 3,6 U/l 5 jours après la fin du cycle précédent
C. Progestérone plasmatique à 15 nmol/l 7 jours avant la date attendue du cycle suivant
D. Prolactine plasmatique à 300 nmol/l
E. Testostérone plasmatique à 8,6 nmol/l

20. Un nouveau-né de sexe masculin, âgé de 6 jours, voit son état se dégrader brutalement, avec hypotension et tachycardie. Le sodium plasmatique est à 128 mmol/l, le potassium à 5,6 mmol/l, l'urée à 6,2 mmol/l ; la glycémie est à 1,8 mmol/l. Parmi les paramètres suivants, lequel contribuerait le plus à établir un diagnostic définitif ?
A. Cortisol plasmatique
B. 17-hydroxyprogestérone plasmatique
C. Insuline plasmatique
D. Osmolalité plasmatique
E. Activité rénine plasmatique

RÉPONSES

16. E

La libération d'amines vasoactives par les tumeurs carcinoïdes peut entraîner un bronchospasme (et donc une respiration sifflante), une diarrhée et un érythème de la face, mais pas de syncope. La pellagre peut être une manifestation de syndrome carcinoïde, suite à la diminution de formation de l'acide nicotinique.

17. D

On rencontre des concentrations élevées de sodium, d'urée et de protéines dans les pertes hydriques de toute cause. La perte pondérale (due à la perte d'eau non contrôlée) est caractéristique du diabète insipide non traité si les patients sont privés d'eau. Une osmolalité urinaire de 822 mosmol/kg est une réponse normale à une restriction hydrique, et exclut un diabète insipide.

18. E

L'activité phosphatase alcaline plasmatique est normale dans l'ostéoporose non compliquée. L'élévation modérée du PSA rend l'hypothèse d'un cancer métastatique de la prostate peu probable (mais ne l'exclut pas). Les patients présentant une hyperparathyroïdie sont typiquement en hypercalcémie (et une élévation si importante des phosphatases alcalines serait exceptionnelle) alors que la plupart des patients atteints d'ostéomalacie sont en hypocalcémie. Une forme active de maladie de Paget correspond bien à une telle élévation de l'activité phosphatase alcaline.

19. E

L'altération de la tolérance au glucose est souvent retrouvée chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (OPK) et le rapport élevé LH/FSH est caractéristique (bien que non systématique) de cette affection. La progestéronémie abaissée au 21e jour suggère simplement un cycle anovulatoire, sans orientation étiologique. La prolactinémie est normale. De façon classique, la testostérone plasmatique est modérément élevée dans le syndrome des OPK, mais une valeur aussi importante oriente vers une tumeur ovarienne ou surrénalienne sécrétant de la testostérone.

20. B

Le diagnostic clinique est celui d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS). Le dosage du cortisol plasmatique et celui de la 17-hydroxyprogestérone seraient sans doute essentiels mais la mise en évidence d'une concentration élevée de 17-hydroxyprogestérone présente la valeur diagnostique la plus utile. Les résultats doivent être obtenus rapidement afin de mettre en place un traitement approprié. Un profil stéroïdien, comprenant l'analyse de l'excrétion urinaire des divers stéroïdes et de leurs métabolites, est recommandé en confirmation, et permet d'orienter vers l'anomalie enzymatique la plus vraisemblable (le plus souvent, un déficit en 21-hydroxylase, mais il y en a plusieurs autres). L'osmolalité plasmatique devrait être basse chez tout patient en hyponatrémie. On peut s'attendre à une élévation de l'activité rénine plasmatique, sans valeur diagnostique particulière. L'hypoglycémie est classique dans la plupart des HCS, de sorte que le dosage de l'insuline n'est pas indiqué.

QUESTIONS D'APPROFONDISSEMENT

Réponses pages 375-77

Désordres acidobasiques

A. Hypoventilation aiguë
B. Hyperventilation induite par l'anxiété
C. Bronchopneumopathie chronique obstructive
D. Patient comateux avec augmentation de la pression intracrânienne 5 jours après un traumatisme crânien
E. Acidocétose diabétique
F. Empoisonnement par l'éthylène glycol
G. Acidose lactique
H. Réanimation après arrêt cardiorespiratoire
I. Empoisonnement par les salicylés
J. Vomissements avec sténose pylorique

Pour chaque ensemble de résultats d'analyse des gaz du sang artériels, sélectionnez dans la liste ci-dessus le diagnostic qui vous paraît le plus approprié.

1. $[H^+]$ 30 nmol/l (pH 7,52),
   PCO_2 3,6 kPa,
   PO_2 14,0 kPa,
   $[HCO_3^-]$ 23 mmol/l
2. $[H^+]$ 30 nmol/l (pH 7,52),
   PCO_2 7,0 kPa,
   PO_2 12,2 kPa,
   $[HCO_3^-]$ 42 mmol/l
3. $[H^+]$ 48 nmol/l (pH 7,32),
   PCO_2 8,1 kPa,
   PO_2 8,7 kPa,
   $[HCO_3^-]$ 30 mmol/l
4. $[H^+]$ 60 nmol/l (pH 7,22),
   PCO_2 9,0 kPa,
   PO_2 6,2 kPa,
   $[HCO_3^-]$ 27 mmol/l
5. $[H^+]$ 80 nmol/l (pH 7,10),
   PCO_2 8,0 kPa,
   PO_2 24,2 kPa,
   $[HCO_3^-]$ 17 mmol/l

Hypercalcémie

A. Hypercalcémie hypocalciurique familiale
B. Syndrome des buveurs de lait
C. Myélome
D. Maladie de Paget
E. Hyperparathyroïdie primaire
F. Sarcoïdose
G. Carcinome bronchique à cellules squameuses
H. Hyperparathyroïdie tertiaire
I. Traitement par les diurétiques thiazidiques
J. Thyrotoxicose

Pour chacune des situations cliniques suivantes concernant un patient en hypercalcémie, sélectionnez dans la liste ci-dessus le diagnostic qui vous paraît le plus approprié.

1. Homme âgé présentant depuis peu des douleurs dorsales, avec une anémie normochrome normocytaire.
2. Homme âgé de 45 ans, ayant eu au cours de l'année passée deux épisodes de colique néphrétique, mais se portant sinon globalement bien.
3. Femme âgée de 58 ans ayant subi récemment avec succès une transplantation rénale au stade terminal de son insuffisance rénale.
4. Homme âgé de 38 ans, dont la calcémie n'a pas diminué après parathyroïdectomie.
5. Homme âgé de 36 ans, avec des antécédents de toux persistante et de respiration courte, consultant aujourd'hui pour un problème d'yeux rouges et douloureux.

Hyperkaliémie

A. Insuffisance rénale aiguë
B. Maladie d'Addison
C. Insuffisance rénale chronique
D. Acidocétose diabétique
E. Prise orale excessive de potassium
F. Déficit en 21-hydroxylase
G. Traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion
H. Traitement par un diurétique épargnant potassique
I. Acidose tubulaire rénale de type 4

Pour chacun des patients suivants, en état d'hyperkaliémie, sélectionnez dans la liste ci-dessus le diagnostic qui vous paraît le plus approprié.

1. Nouveau-né de sexe masculin présentant une déplétion liquidienne sévère associée à une hyponatrémie.
2. Garçon âgé de 13 ans, présentant depuis peu une polyurie et une polydipsie, actuellement somnolent, avec une respiration ample, profonde et une odeur acétonique de l'haleine.
3. Homme âgé de 23 ans ayant subi récemment une splénectomie après un accident de la route, actuellement déshydraté avec une créatinine plasmatique à 225 μmol/l.
4. Homme âgé de 52 ans, traité pour une hypertension, ne tolérant pas le traitement par thiazidiques ou β-bloquants.
5. Homme âgé de 58 ans, avec une cystinurie et des antécédents de lithiase rénale récurrente, en dépit d'un traitement par pénicillamine.

Hypocalcémie

A. Pancréatite aiguë
B. Rhabdomyolyse aiguë
C. Insuffisance rénale chronique
D. Syndrome de l'os avide
E. Hypomagnésémie
F. Hypoparathyroïdie
G. Malabsorption
H. Pseudohypoparathyroïdie
I. Rachitisme vitamino-sensible
J. Déficit en vitamine D

Pour chacune des situations cliniques suivantes concernant un patient en hypocalcémie, sélectionnez dans la liste ci-dessus le diagnostic qui vous paraît le plus approprié.

1. Homme de 52 ans, avec une hypertension de diagnostic récent, une sensation de méforme depuis un an et des signes cliniques d'anémie. Calcémie 1,92 mmol/l, albumine 36 g/l, phosphate 2,4 mmol/l, phosphatase alcaline 224 U/l.
2. Homme âgé de 19 ans, jusque-là en bonne santé, ayant subi un traumatisme abdominal dans une bagarre de rue puis la résection d'un segment d'intestin grêle distal avec constitution d'une iléostomie. Calcémie 2,02 mmol/l, albumine 44 g/l, phosphate 1,2 mmol/l, phosphatase alcaline 96 U/l.
3. Enfant âgé de 6 ans dont les parents sont alertés par de fréquents épisodes de diarrhée et d'inconfort abdominal. Calcémie 1,94 mmol/l, albumine 36 g/l, phosphate 0,8 mmol/l, phosphatase alcaline 452 U/l.
4. Femme âgée, immobilisée à la maison, avec une faiblesse des muscles proximaux. Calcémie 1,84 mmol/l, albumine 32 g/l, phosphate 0,6 mmol/l, phosphatase alcaline 254 U/l.
5. Enfant âgé de 3 semaines, très nerveux, avec des spasmes musculaires allant jusqu'à la convulsion généralisée. Calcémie 1,72 mmol/l, albumine 41 g/l, phosphate 3,2 mmol/l, phosphatase alcaline 200 U/l.

Hypokaliémie

A. Syndrome de Conn
B. Syndrome de Cushing
C. Diminution de l'apport oral de potassium
D. Phase diurétique de l'insuffisance rénale aiguë
E. Abus de laxatifs
F. Sténose du pylore
G. Hyperaldostéronisme secondaire
H. Mouvement transcellulaire du potassium secondaire à une administration d'insuline
I. Traitement par des diurétiques
J. Adénome villeux du rectum

Pour chacune des situations cliniques suivantes concernant un patient en hypokaliémie, sélectionnez dans la liste ci-dessus le diagnostic qui vous paraît le plus approprié.

1. Enfant de sexe masculin, âgé de 2 semaines, présentant des vomissements résistant à tout traitement, avec une valeur artérielle de [H^+] à 28 nmol/l (pH 7,56).
2. Homme âgé de 23 ans, produisant de grandes quantités d'urine alors qu'il récupère d'un épisode d'insuffisance rénale fonctionnelle.
3. Femme âgée de 45 ans, hypertendue, avec une obésité abdominale contrastant avec des bras et des jambes minces, chez qui l'on trouve une cortisolémie de 9 h à 286 nmol/l après prise de 1 mg de dexaméthasone le soir précédent.
4. Homme âgé de 49 ans, hypertendu, avec une kaliémie à 2,5 mmol/l, un taux de bicarbonate plasmatique à 35 mmol/l et un rapport plasmatique aldostérone/rénine élevé.
5. Femme âgée de 52 ans, avec cirrhose alcoolique et ascite.

Hyponatrémie

A. Maladie d'Addison
B. Néphropathie due aux analgésiques
C. Perte sodée centrale
D. Potomanie
E. Hypothyroïdie
F. Perfusion intraveineuse excessive de « glucosé–salé »
G. Hyperaldostéronisme secondaire
H. Déficit en 21-hydroxylase
I. Syndrome d'antidiurèse inappropriée
J. Traitement par les diurétiques

Pour chacun des patients suivants, en état d'hyponatrémie, sélectionnez dans la liste ci-dessus le diagnostic qui vous paraît le plus approprié.

1. Femme âgée de 72 ans, traitée depuis longtemps pour une hypertension essentielle.
2. Femme âgée de 64 ans, avec un début d'œdème de la cheville, chez qui l'on trouve une concentration d'albumine à 24 g/l et une excrétion urinaire protéique de 24 h à 3,6 g.
3. Fumeur âgé de 54 ans, se plaignant de perte de poids et d'hémoptysie, avec une natrémie à 114 mmol/l.
4. Femme âgée de 32 ans se plaignant d'une soif excessive, avec une osmolalité plasmatique à 272 mosmol/kg et une osmolalité urinaire à 186 mosmol/kg.
5. Homme âgé de 23 ans, de plus en plus léthargique, chez qui l'on trouve une hypotension orthostatique, une augmentation de la pigmentation cutanée et les résultats plasmatiques suivants : sodium 121 mmol/l, potassium 5,7 mmol/l.

Ictère de l'adulte

A. Cirrhose alcoolique
B. Hépatite chronique auto-immune
C. Carcinome de la tête du pancréas
D. Anémie hémolytique chronique
E. Cirrhose secondaire à une hémochromatose
F. Hépatite virale récente
G. Maladie de Gilbert
H. Métastases hépatiques d'un carcinome du côlon
I. Cirrhose biliaire primaire
J. Cholangite sclérosante

Pour chacune des situations cliniques suivantes, sélectionnez dans la liste ci-dessus le diagnostic qui vous paraît le plus approprié.

1. Femme âgée avec perte de poids et douleur abdominale irradiant dans le dos. Bilirubine sérique 225 µmol/l, albumine 36 g/l, protides totaux 68 g/l, aspartate aminotransférase (ASAT) 42 U/l, phosphatase alcaline 455 U/l, γ-glutamyl transférase (γ-GT) 72 U/l. Urine positive pour la bilirubine.
2. Femme âgée de 55 ans, se plaignant d'un prurit depuis plusieurs mois et devenue récemment ictérique. Bilirubine sérique 235 µmol/l, albumine 34 g/l, protides totaux 86 g/l, ASAT 50 U/l, phosphatase alcaline 412 U/l, γ-GT 102 U/l. Urine positive pour la bilirubine.
3. Homme âgé de 45 ans, consultant pour une hématémèse ayant pour origine des varices œsophagiennes. Bilirubine sérique 196 µmol/l, albumine 22 g/l, protides totaux 55 g/l, ASAT 122 U/l, phosphatase alcaline 420 U/l, γ-GT 510 U/l. Urine positive pour la bilirubine.
4. Homme âgé de 19 ans, présentant un ictère à la suite d'une gastro-entérite, et se portant sinon globalement bien. Bilirubine sérique 68 µmol/l, albumine 45 g/l, protides totaux 74 g/l, ASAT 20 U/l, phosphatase alcaline 81 U/l, γ-GT 30 U/l. Urine négative pour la bilirubine.
5. Jeune fille âgée de 16 ans, se sentant mal depuis une semaine, avec nausées et douleur dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen. Bilirubine sérique 122 µmol/l, albumine 44 g/l, protides totaux 72 g/l, ASAT 412 U/l, phosphatase alcaline 98 U/l, γ-GT 65 U/l. Urine positive pour la bilirubine.

Malabsorption

A. Prolifération bactérienne
B. Pancréatite chronique
C. Maladie cœliaque
D. Maladie de Crohn
E. Fibrose kystique du pancréas ou mucoviscidose
F. Déficit en disaccharidase intestinale
G. Anémie pernicieuse
H. Syndrome de Zollinger-Ellison

Pour chacun des patients suivants, sélectionnez dans la liste ci-dessus le diagnostic qui vous paraît le plus approprié.

1. Garçon de 3 ans avec des problèmes de développement et un dépistage plasmatique positif pour les anticorps dirigés contre la transglutaminase tissulaire.
2. Garçon de 4 ans, avec des épisodes récurrents d'infections respiratoires, présentant maintenant des diarrhées.
3. Femme âgée de 34 ans, avec sensation intermittente d'inconfort abdominal et diarrhées, dont les symptômes sont reproduits par la prise orale de 50 g de lactose dissous dans de l'eau.
4. Cafetier de 46 ans, avec des symptômes suggestifs de stéatorrhée, ayant développé récemment un diabète sucré.
5. Femme âgée de 62 ans, sous traitement par thyroxine, chez qui l'on trouve une anémie macrocytaire.

Ictère néonatal

A. Déficit en α1-antitrypsine

B. Atrésie biliaire

C. Ictère dû au lait maternel

D. Rubéole congénitale

E. Galactosémie

F. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

G. Hypothyroïdie

H. Ictère physiologique

I. Incompatibilité Rhésus fœtomaternelle

J. Tyrosinémie

Pour chacun des nouveau-nés suivants, présentant un ictère néonatal, sélectionnez dans la liste ci-dessus le diagnostic qui vous paraît le plus approprié.

1. Nouveau-né de sexe masculin, né à terme, développant une hyperbilirubinémie non conjuguée au 3e jour de vie. Le pic de bilirubine plasmatique est à 76 µmol/l et la bilirubinémie revient à la normale vers la 2e semaine.
2. Nouveau-né de sexe féminin, né à terme, présentant une hyperbilirubinémie conjuguée, associée à une hépatomégalie, une cataracte bilatérale et un dépistage urinaire positif pour les substances réductrices.
3. Second enfant d'une mère Rhésus D négative, présentant une hyperbilirubinémie non conjuguée et une anémie à la naissance.
4. Enfant prématuré né de parents grecs.
5. Enfant né à terme, de sexe masculin, nourri au sein, apparemment normal à la naissance, mais développant une hyperbilirubinémie non conjuguée persistant jusqu'à la 15e semaine.

Désordres thyroïdiens

A. Hypothyroïdie primaire compensée

B. Hyperthyroïdie récente

C. Mauvaise observance d'un traitement substitutif par thyroxine

D. Hyperthyroïdie installée

E. Hypothyroïdie primaire installée

F. Cancer médullaire de la thyroïde

G. Syndrome de basse T3 modéré

H. Surdosage de thyroxine dans une hypothyroïdie

I. Goitre physiologique

J. Hypothyroïdie secondaire

Pour chacun des bilans suivants, sélectionnez dans la liste ci-dessus le diagnostic qui vous paraît le plus approprié.

1. Sérum : [TSH] < 0,01 mU/l, thyroxine libre 34 pmol/l, triiodothyronine libre 2,1 pmol/l
2. Sérum : [TSH] < 0,01 mU/l, thyroxine libre 34 pmol/l, triiodothyronine libre 6,2 pmol/l
3. Sérum : [TSH] 2,2 mU/l, thyroxine libre 7,2 pmol/l, triiodothyronine libre 1,6 pmol/l
4. Sérum : [TSH] 3,2 mU/l, thyroxine libre 14,2 pmol/l, triiodothyronine libre 1,1 pmol/l
5. Sérum : [TSH] 12,2 mU/l, thyroxine libre 11,4 pmol/l, triiodothyronine libre 1,8 pmol/l

RÉPONSES ET EXPLICATIONS AUX QUESTIONS D'APPROFONDISSEMENT

Désordres acidobasiques

Réponses : 1B, 2J, 3C, 4A, 5H

Explication

Les résultats 1 et 2 traduisent une alcalose. La PCO_2 basse en 1 indique que celle-ci est d'origine respiratoire, et qu'elle résulte vraisemblablement de l'hyperventilation conduisant à une excrétion du dioxyde de carbone plus importante que son niveau de production. En 2, la PCO_2 est élevée : l'alcalose doit donc avoir une origine métabolique, et l'élévation de la PCO_2 résulte de l'hypoventilation compensatoire (insuffisante pour déterminer une hypoxémie significative ; voir p. 51). Les résultats en 3, 4 et 5 traduisent une acidose, et l'élévation de la PCO_2 dans chaque cas indique une composante respiratoire. Sachant que dans une acidose respiratoire aiguë (non compensée), $[H^+]$ augmente approximativement de 6 nmol/l pour chaque augmentation de 1 kPa de la PCO_2, on peut voir que les résultats en 4 traduisent une acidose respiratoire aiguë ; les résultats en 3, où $[H^+]$ est plus faible, traduisent une acidose respiratoire compensée, alors qu'en 5, l'acidose est plus sévère que ce que l'on attend, de sorte qu'il y a aussi certainement une composante métabolique. La PO_2 élevée reflète l'administration d'oxygène au cours de la réanimation : comme l'oxyhémoglobine est en principe totalement saturée lorsque l'on se trouve au niveau de la mer, une PO_2 artérielle élevée peut seulement résulter d'une augmentation du pourcentage d'oxygène dans l'air inspiré, au-delà de la valeur normale qui est approximativement de 20 %.

Hypercalcémie

Réponses : 1C, 2E, 3H, 4A, 5F

Explication

Les douleurs dorsales et l'anémie sont fréquentes chez la personne âgée et sont aussi souvent associées au myélome, comme l'est l'hypercalcémie. Une hypercalcémie chez un patient sujet à des coliques néphrétiques est plus vraisemblablement due à une hyperparathyroïdie primaire ; celle-ci est parfois confondue avec l'hypercalcémie hypocalciurique familiale (HHF), dans la mesure où la PTH plasmatique peut se trouver dans les deux cas dans l'intervalle de référence (même si elle est en principe seulement élevée dans l'hyperparathyroïdie), mais les coliques néphrétiques sont rares dans l'HHF. L'hyperparathyroïdie tertiaire survient typiquement chez les patients ayant une longue histoire d'insuffisance rénale chronique, et ayant subi avec succès une transplantation. La toux, la dyspnée d'effort et l'uvéite sont des manifestations fréquentes de sarcoïdose, dans laquelle l'hypercalcémie est due à l'augmentation de la formation du calcitriol.

Hyperkaliémie

Réponses : 1F, 2D, 3A, 4G, 5C

Explication

Le déficit en 21-hydroxylase peut se traduire de différentes façons (par exemple ambiguïté sexuelle, pseudopuberté précoce). Toutefois, les nouveau-nés qui présentent un déficit enzymatique complet développent peu après la naissance un syndrome de perte de sel, accompagné d'hyponatrémie et d'hyperkaliémie. L'acidocétose diabétique peut être la manifestation inaugurale d'un diabète de type 1, bien que chez ce patient, la polyurie et la polydipsie suggèrent fortement la présence préalable d'une hyperglycémie. Une augmentation de la concentration plasmatique de la créatinine traduit une diminution marquée du débit de filtration glomérulaire, et l'histoire récente d'accident de la circulation ainsi que les manifestations cliniques de déshydratation suggèrent qu'il s'agit d'une affection aiguë plus que chronique. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion représentent l'une des possibilités thérapeutiques de l'hypertension, lorsque les thiazidiques et les β-bloquants ne sont pas tolérés. Ils provoquent parfois une hyperkaliémie. La lithiase rénale engendrée par la cystinurie est généralement bien contrôlée par une prise en charge médicale ou chirurgicale, mais quelques patients progressent malgré tout vers l'insuffisance rénale chronique.

Hypocalcémie

Réponses : 1C, 2E, 3G, 4J, 5F

Explication

Si la concentration sérique totale du calcium est diminuée, il faut toujours prendre en considération la possibilité d'une origine secondaire à une diminution du taux d'albumine (résultant en une diminution de la fraction liée du calcium). Dans les situations envisagées, même lorsque la concentration de l'albumine est basse, la calcémie « corrigée » (voir p. 212) est également basse. L'élévation de l'activité phosphatase alcaline chez un patient en hypocalcémie (en gardant à l'esprit que les taux physiologiques sont plus élevés chez l'enfant que

chez l'adulte) suggère une maladie osseuse active (en n'excluant pas la possibilité d'une affection hépatobiliaire). On rencontre ce tableau dans l'ostéodystrophie rénale et l'ostéomalacie/rachitisme. Une concentration élevée en phosphate suggère soit une diminution de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (ou une insensibilité à ses effets), soit une altération de la fonction rénale ; la réponse physiologique à l'hypocalcémie est une augmentation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (hyperparathyroïdie secondaire), qui tend à diminuer la concentration plasmatique du phosphate.
Les résultats de la situation 1 seraient compatibles avec une hypoparathyroïdie, sauf que l'activité phosphatase alcaline est généralement normale dans cette affection ; les autres manifestations sont caractéristiques d'insuffisance rénale chronique. Dans la situation 2, l'activité phosphatase alcaline normale suggère que l'hypocalcémie est aiguë : des quantités considérables de magnésium peuvent être perdues dans le liquide de l'iléostomie. Quelle qu'en soit la cause, une malabsorption peut entraîner un problème d'absorption de la vitamine D et une hypocalcémie avec rachitisme/ostéomalacie. Les personnes âgées confinées chez elles présentent un risque particulier de déficit en vitamine D, en raison du manque d'exposition au soleil et, dans certains cas, d'une alimentation pauvre. Dans la situation 5, la concentration plasmatique élevée en phosphate et l'activité phosphatase alcaline relativement basse sont plus en faveur d'une hypoparathyroïdie que d'un déficit en vitamine D.

Hypokaliémie

Réponses : 1F, 2D, 3B, 4A, 5G

Explication

La sténose du pylore est plus fréquente chez les enfants de sexe masculin et elle ne se manifeste généralement pas avant la 2e ou la 3e semaine de vie. La perte de sécrétions gastriques par vomissements en fusée produit une alcalose générale, comme nous le voyons ici. L'insuffisance rénale fonctionnelle peut évoluer en nécrose tubulaire aiguë, dans laquelle la phase oligurique est suivie d'une phase diurétique et ensuite une phase de récupération. La phase diurétique reflète une amélioration du débit de filtration glomérulaire, avant la récupération de la fonction tubulaire, et de grandes quantités d'urine sont produites, présentant une composition comparable à celle d'un plasma dépourvu de protéines. La cortisolémie devrait s'abaisser au-dessous de 50 nmol/l lors d'un test de suppression nocturne par la dexaméthasone. L'échappement n'est pas toujours dû à un syndrome de Cushing, mais le tableau clinique présenté ici (obésité tronculaire, faiblesse musculaire, hypertension) rend ce diagnostic vraisemblable. Une hypertension avec hypokaliémie devrait faire penser à un syndrome de Conn, notamment lorsque, comme c'est le cas ici, il y a une alcalose associée. L'élévation du rapport aldostérone/rénine confirme le diagnostic. Une cirrhose (quelle qu'en soit la cause) avec ascite est l'une des diverses situations où l'on peut observer un excès d'eau et de sodium, avec une sécrétion continue d'aldostérone, un syndrome appelé hyperaldostéronisme secondaire.

Hyponatrémie

Réponses : 1J, 2G, 3I, 4D, 5A

Explication

Les diurétiques (en particulier les thiazidiques) sont toujours partie intégrante du traitement standard de l'hypertension et peuvent entraîner parfois une hyponatrémie (p. 24). La présence d'une protéinurie, d'une hypoalbuminémie et d'œdèmes constitue le syndrome néphrotique, cause reconnue d'hyperaldostéronisme secondaire. Chez un fumeur, la perte de poids et l'hémoptysie suggèrent un diagnostic de carcinome bronchique, et l'hyponatrémie associée est due le plus souvent à une sécrétion ectopique (et inappropriée) d'hormone antidiurétique (ADH) par la tumeur. Une urine diluée, associée à une soif excessive, peut être due à un diabète insipide ou représenter une réponse appropriée à une consommation compulsive d'eau ou potomanie. Le fait que l'osmolalité plasmatique soit modérément abaissée, plutôt qu'à la limite supérieure de la normale, est en faveur de cette dernière hypothèse. La léthargie, l'hypotension orthostatique et l'association d'une hyponatrémie et d'une hyperkaliémie orientent toutes vers une insuffisance surrénalienne ; l'augmentation de la pigmentation cutanée suggère une forte concentration plasmatique d'ACTH, de sorte qu'il s'agit vraisemblablement d'une insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) plutôt que d'une secondaire.

Ictère de l'adulte

Réponses : 1C, 2I, 3A, 4G, 5F

Explication

Les patientes 1 et 2 ont chacune un ictère cholestatique. Chez la patiente 2, la protidémie totale élevée suggère une concentration importante des globulines ; cela est caractéristique d'une pathologie hépatique auto-immune (dans la cirrhose biliaire primaire, il s'agit d'une IgM, anticorps antimitochondrie). Dans l'hépatite chronique auto-immune (qui se déclare généralement chez des sujets plus jeunes), il y a habituellement une augmentation de l'activité ASAT. L'histoire de la patiente 1 est

caractéristique d'un carcinome du pancréas, cause d'obstruction biliaire extrahépatique. L'activité γ-GT peut être élevée à la fois dans les ictères hépatocellulaires et cholestatiques, mais la valeur très élevée observée chez le patient 3, dont la présentation clinique et les autres paramètres hépatiques suggèrent une cirrhose, est caractéristique d'une pathologie alcoolo-dépendante. Dans le syndrome de Gilbert, l'ictère est toujours modéré, sporadique et de type non conjugué (donc sans bilirubinurie), alors que le reste du bilan hépatique est classiquement normal. L'hyperbilirubinémie de l'hémolyse chronique est également non conjuguée, mais tend à être plus persistante. La présentation clinique de la patiente 5 est caractéristique d'une hépatite virale, avec une élévation précoce de l'activité ASAT, et une élévation parfois plus tardive de la phosphatase alcaline.

Malabsorption

Réponses : 1C, 2E, 3F, 4B, 5G

Explication

Les problèmes de développement sont un motif fréquent de consultation chez l'enfant. Dans ce cas, la positivité pour les anticorps dirigés contre la transglutaminase tissulaire suggère fortement une maladie cœliaque. Les enfants atteints de mucoviscidose développent des infections respiratoires à répétition conduisant à une atteinte pulmonaire irréversible, et une insuffisance pancréatique entraînant une malabsorption. Les symptômes reproduits par la prise orale du lactose suggèrent un déficit en lactase, bien qu'une évaluation standard de la réponse de glycémie au lactose, ou la détermination de la lactase sur biopsie soient nécessaires en confirmation. L'association d'une stéatorrhée et d'un diabète sucré suggère que l'atteinte pancréatique affecte à la fois la fonction exocrine et la fonction endocrine. Chez un cafetier, il faut penser à une pancréatite chronique secondaire à un alcoolisme au long cours. Il y a une association entre les maladies thyroïdiennes auto-immunes et les autres formes d'affections auto-immunes. L'anémie pernicieuse est l'une des causes d'anémie macrocytaire (avec une moelle osseuse de type mégaloblastique).

Ictère néonatal

Réponses : 1H, 2E, 3I, 4F, 5C

Explication

Dans l'ictère physiologique, l'ictère n'est jamais présent à la naissance et ne persiste pas au-delà du 14e jour de vie. Il est dû principalement à de la bilirubine non conjuguée, et la concentration plasmatique dépasse rarement 100 μmol/l. Une hyperbilirubinémie conjuguée chez un nouveau-né est toujours pathologique ; dans cet exemple, les autres données sont caractéristiques d'une galactosémie. La maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rhésus survient lorsqu'une mère Rhésus D négative est sensibilisée au cours de sa première grossesse par son enfant Rhésus D positif, et qu'elle a par la suite un autre enfant Rhésus D positif. L'incidence de cette affection a été considérablement diminuée par l'utilisation prophylactique d'anticorps IgG anti-D chez les mères Rhésus D négatives. Le déficit en glucose-6-phosphate est lié au sexe, affecte les hommes, et en particulier certaines races, dont toutes celles du pourtour méditerranéen. L'ictère dû au lait maternel correspond à une hyperbilirubinémie non conjuguée qui peut persister chez les enfants nourris au sein pendant 2–16 semaines. Il est bénin, et si l'on arrête de donner le sein pendant 24–48 h, la bilirubine plasmatique diminue.

Désordres thyroïdiens

Réponses : 1H, 2D, 3J, 4G, 5A

Explication

Une [TSH] très abaissée est caractéristique de l'hyperthyroïdie ou d'un surdosage dans le traitement de l'hypothyroïdie ; dans cette dernière situation, [fT4] est élevée, mais [fT3] est normale ou abaissée, puisque la seule source de T3 est la désiodation périphérique. Dans l'hyperthyroïdie, la glande en suractivité produit habituellement en excès les deux hormones thyroïdiennes. Dans l'hypothyroïdie secondaire, les concentrations des deux hormones et celle de la TSH ont tendance à être abaissées ; on peut trouver des résultats similaires dans le syndrome de basse T3, mais dans les cas les plus modérés, [fT3] tend à diminuer avant [fT4]. À l'exception des très rares situations où l'hyperthyroïdie est dépendante de la TSH et parfois des périodes de convalescence d'une maladie quelconque, l'élévation de [TSH] est un marqueur d'hypothyroïdie primaire, mais dans les stades précoces ou compensés d'hypothyroïdie, l'augmentation de la TSH peut maintenir dans la normalité (généralement, dans la normale basse) les concentrations de fT4.

INDEX